

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

176
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeannine, Madeleine CRIMÉ

Née le 26 Janvier 1924, à Chelles (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 8 mars 1957

**ETUDE CLINIQUE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE
ET DE LA TOLERANCE DU 3828 R.P.
AU COURS DES COLITES SPASMODIQUES
ET DES COLIQUES NEPHRETIQUES**

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeannine, Madeleine CRIMÉ

Née le 26 Janvier 1924, à Chelles (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 8 mars 1957

**ETUDE CLINIQUE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE
ET DE LA TOLERANCE DU 3828 R.P.
AU COURS DES COLITES SPASMODIQUES
ET DES COLIQUES NEPHRETIQUES**

Président : M. DE GENNES, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	MÉNÉGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	MOULONGUET
	QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MÉRLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	BARIETY
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU (R.)
	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
	LANTUÉJOU (P.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	
(chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Obstétrique
{ DÉLMAS (A.) pr. s. ch.	{ MORIN (P.)
{ DEBEYRE (J.)	{ RAVINA (J.)
{ OLIVIER	{ LELORIER
{ CABROL	{ ROBEY
Anatomie pathologique	Ophtalmologie
{ GAUTHIER-VILLARS	{ DESVIGNES (P.)
{ (Mlle P.) pr. s. ch.	{ BRÉGEAT
{ BUSSE (F.)	Orthopédie
{ GOUYGOU (Ch.)	{ JUDET (R.)
Bactériologie	Oto-rhino-laryngologie
{ NÉVOT (A.)	{ AUBRY (M.)
{ CHRISTOL	{ MADURO (M.)
Biochimie médicale	Parasitologie
{ ETTORI (J.) pr. s. ch.	{ CHABAUD (A.)
{ POLONOVSKI (J.)	{ BRUMPT (L.)
{ SCHAPIRA	{ ABOULKER (P.)
{ DESGREZ (P.)	{ BAUMANN (J.)
Biologie médicale	{ GOSSET (J.)
{ BOURLIÈRE (F.)	{ LAURENCE (G.)
Dermato-syphiligraphie	{ LORTAT-JACOB (J.)
{ DUPERRAT (F.)	{ OLIVIER (Cl.)
Embryologie	{ POILLEUX (F.)
{ TUCHMANN	Pathologie chirurgicale
Histologie	{ VERNE (J.-M.)
{ BULLIARD (H.) pr. s. ch.	{ BARCAT
{ COUJARD	{ CAUCHOIX
Hydrologie	{ CORNET
{ CORNET	{ DUBOST
Hygiène	{ FAUREL
{ BOYER (J.) pr. s. ch.	{ FLABEAU
{ DEPARIS (M.) pr. s. ch.	{ GERMAIN
Maladies infectieuses	{ MATHEY
{ BASTIN	{ THOMERET
Médecine légale et du travail	Pathologie expérimentale
{ DEROBERT (L.) pr. s. ch.	{ MAURICE
{ GAULTIER (M.)	{ LOEPER (J.)
{ HADENGUE (A.)	Pathologie médicale
{ ALBAHARY	{ BERNARD (J.)
Neurochirurgie	{ BOUDIN (G.)
{ DAVID (M.)	{ CASTAIGNE (P.)
Neurologie	{ CONTE (M.)
{ LHERMITTE	{ DOMART (A.)
Obstétrique	
{ GRASSET (J.)	
{ LEPAGE (F.)	
{ MERGER (R.)	

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DE GENNES

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale de l'Hôpital Broussais

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHABROL

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAY

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉCHELLE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN

MONSIEUR LE DOCTEUR ESCALIER

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Les applications thérapeutiques des dérivés des phénothiazines ont connu ces dernières années un essor considérable. Celui-ci résulte des travaux poursuivis par les chimistes, les physiologistes et les médecins français qui après avoir montré l'action antihistaminique remarquable de la prométhazine (3277 R.P.), ont mis au point des dérivés phénothiaziniques, en tête desquels s'inscrit la chlorpromazine (4560 R.P.) dont l'action centrale a véritablement bouleversé la thérapeutique psychiatrique. Récemment, c'est la prédominance de l'activité anti-émétique qui était mise à profit dans le 6140 R.P.

En continuant l'étude de tels dérivés, l'attention des physiologistes a été attirée par les propriétés antispasmodiques expérimentales remarquables du 3828 R.P.

* *

Intéressés par les résultats appréciables du 3828 R.P. obtenus dans les états spasmodiques, il nous a paru opportun de faire une étude synthétique des diverses observations que nous avons pu recueillir dans des états aussi divers que la douleur paroxystique de la colique néphrétique et la gêne douloureuse prolongée de la colite spasmodique.

Notre étude a porté sur 11 observations ; il nous a semblé souhaitable d'étayer notre expérience par celle de médecins ayant eu recours à ce produit pour traiter un certain nombre de malades. C'est pourquoi nous nous sommes permis de demander à Monsieur le Professeur DARBON, à Monsieur le Docteur J. SIGWALD et à Monsieur le Docteur J. SCHNEIDER de vouloir bien mettre à notre disposition les divers documents relatant leurs résultats thérapeutiques ; nous leur sommes très reconnaissants de l'amabilité avec laquelle ils ont bien voulu accepter notre requête.

Les résultats ont été dans l'ensemble tout à fait comparables.

Le but du présent travail sera donc, après un court rappel des documents qui nous ont été remis sur les propriétés physico-chimiques, la toxicité et l'activité pharmacodynamique expérimentale du 3828 R.P. :

— de *préciser ses indications*, en utilisant les résultats de l'essai clinique du 3828 R.P. chez les malades dont nous rapportons les observations. Nous ne méconnaissons pas que l'étude en est encore incomplète et que d'autres indications peuvent apparaître au cours d'un emploi plus étendu ;

— de *signaler les incidents* auxquels a pu donner lieu l'utilisation de ce médicament ;

— d'*exposer* enfin en détail le *résultat des bilans humoraux* très complets au triple point de vue des fonctions hématologique, hépatique et rénale, que nous avons cru devoir pratiquer pour nous assurer de l'innocuité de cet antispasmodique au cours de traitements prolongés.

CHAPITRE II

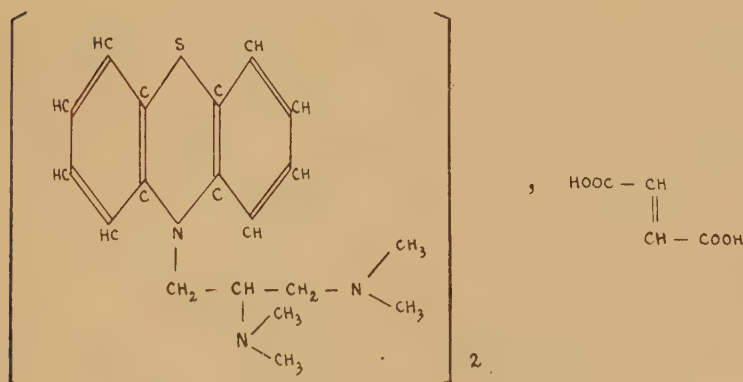
LE 3828 R.P.

I. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le 3828 R.P. est le fumarate de :

(bis [diméthylamino]-2', 3' propyl)-10 phénothiazinè.

Il répond à la formule développée suivante :



Il a pour formule brute : $(\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S})_2$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ et son poids moléculaire est de $(2 \times 327,5) + 116 = 771$.

Au point de vue physique, il se présente comme une poudre cristalline blanche, si elle est conservée à l'abri de la lumière, inodore, non hygroscopique. Elle est :

- très soluble dans l'eau (1 g dans 11 ml à 20°);
- très soluble dans le méthanol (1 g dans 20 ml à 20°);

- soluble dans l'éthanol (1 g dans 190 ml à 20°);
- très peu soluble dans l'isopropanol et l'acétone;
- pratiquement insoluble dans le benzène et l'éther.

Son point de fusion instantané est voisin de 166-170°.

Le pH de la solution aqueuse à 2 % est compris entre 5 et 7.

II. — TOXICITÉ

Elle a été étudiée sous deux angles : la toxicité aiguë et la toxicité chronique.

1) TOXICITE AIGUE

Les animaux d'expérience ont été la souris, le rat et le lapin, chez lesquels on s'est efforcé de préciser la dose administrée en une seule fois, soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée, soit par voie buccale, susceptible d'entraîner la mort de la moitié des animaux constituant un même lot d'expérience. Cette dose est dite : dose léthale 50. Elle est variable selon l'espèce animale considérée ; dans l'ensemble inférieure à celle des autres phénothiazines jusqu'ici étudiées.

Le tableau récapitulatif ci-dessous exprime en mg de produit-base par kg de poids corporel, les doses léthales 50 chez les divers animaux d'expérience.

ANIMAUX D'EXPÉRIENCE	DOSE LÉTHALE 50 (D.L. 50)		
	Voie I.V.	Voie S.C.	Voie buccale
Souris	70	200	475
Rat	—	> 1.000	> 1.000
Lapin	15	—	—

2) TOXICITE CHRONIQUE

Elle a été étudiée chez le chien et le rat.

— Chez le chien : on a administré chaque jour par voie buccale pendant quatre semaines, une dose de 50 mg/kg, dose correspondant au 1/10^e de la D.L. 50 chez la souris par cette même voie.

— Chez le rat : l'étude de la toxicité chronique a été aussi poursuivie pendant quatre semaines sur trois groupes d'animaux recevant quotidiennement :

- les uns 50 mg/kg *per os* ;
- les autres 50 mg/kg par voie sous-cutanée ;
- et les derniers 10 mg/kg par voie sous-cutanée ;

les doses de 3828 R.P. étant toujours exprimées en produit-base.

Comparés à des animaux témoins, les animaux traités n'ont présenté aucune différence de poids, d'aspect ou de comportement. Les examens biologiques, ayant pour but d'étudier les fonctions hépatiques, rénales et les constantes sanguines, n'ont montré aucune variation au cours et à la fin du traitement. Enfin, après sacrifice des animaux, l'expérience étant terminée, les viscères n'ont montré aucune anomalie macroscopique ou histologique, de même les myélogrammes alors effectués.

Bref, hormis l'apparition d'escarres chez les rats soumis à l'administration sous-cutanée du produit, tous les animaux conservèrent un aspect et un comportement normaux. Les examens hématologiques et histologiques ne montrèrent aucune altération tissulaire susceptible d'être retenue.

III. — PHARMACODYNAMIE EXPÉRIMENTALE

I. — C'est l'ACTIVITÉ SPASMOLYTIQUE qui a retenu l'attention des pharmacologistes. Elle a été étudiée *in vitro* et *in vivo* (1).

IN VITRO :

On a recouru à la technique classique de MAGNUS, utilisant l'intestin isolé de lapin et de cobaye immergé en solution de Ringer. On a recherché à la fois une activité spasmolytique propre, par adjonction à la solution du produit à étudier, et une activité susceptible de s'opposer aux spasmes provoqués par diverses substances ajoutées au bain de Ringer.

(1) R. DUCROT (Lab. de Recherches de la Sté des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, Vitry-sur-Seine), « Etude de l'activité spasmolytique d'amines tertiaires dérivées de la phénothiazine », Communication présentée au Congrès International de Physiologie, Bruxelles, 30 juillet-4 août 1956.

L'étude de l'activité propre a montré qu'à la concentration de 0,20 mg à 0,50 mg par litre, le 3828 R.P. diminue le tonus de l'intestin de lapin. Pour obtenir un résultat identique avec la papavérine, il faut réaliser des concentrations de l'ordre de 2 mg par litre : le 3828 R.P. possède donc, sur ce test, une activité quatre à dix fois plus grande que la papavérine.

Le 3828 R.P. possède également une action inhibitrice des spasmes provoqués par diverses substances.

Sur l'intestin isolé de lapin, l'adjonction de 3828 R.P. à la concentration de 0,5 mg par litre inhibe de 50 % le spasme provoqué par l'acétylcholine à une concentration de 1,5 mg par litre. Plus active sur ce test, l'atropine permet d'obtenir le même résultat à la concentration de 0,010 à 0,020 mg/litre.

Sur le spasme de l'intestin isolé de lapin provoqué par le chlorure de baryum à la concentration de 1 g par litre, le 3828 R.P. possède un effet inhibiteur de 50 % à la concentration de 2 mg par litre. Le même effet peut être obtenu par la papavérine à la concentration de 2,5 mg à 3 mg par litre.

Un peu plus actif que la papavérine vis-à-vis du chlorure de baryum, moins actif que l'atropine vis-à-vis de l'acétylcholine, le 3828 R.P. se situe donc comme un corps essentiellement musculotrope.

Le 3828 R.P. est actif contre le spasme de l'intestin de cobaye déclenché par l'histamine. Néanmoins, ses propriétés antihistaminiques, beaucoup moins marquées que celles de la prométhazine, expliquent la supériorité de ce dernier corps vis-à-vis de ce test. Contrastant avec ces faits *in vitro*, l'activité du 3828 R.P. est nulle contre l'histamine administrée en aérosols et par voie intraveineuse.

L'activité spasmolytique du 3828 R.P. a été confirmée chez le lapin et chez le chien.

IN VIVO :

— Chez le lapin : par les méthodes viscérographiques, on obtient les résultats suivants : à la dose de 2,5 mg/kg intraveineux, ce produit lève le spasme de l'intestin provoqué par l'injection intraveineuse de 2 mg/kg de pilocarpine ou de 10 mg/kg de chlorure de baryum.

— Chez le chien : l'expérience a montré que le spasme vésical provoqué par l'injection intraveineuse de 1 mg/kg de pilocarpine est inhibé par l'injection intraveineuse de 1 mg/kg de 3828 R.P.

II. — Outre l'activité spasmolytique, on a étudié l'action du 3828 R.P. sur le SYSTÈME SYMPATHIQUE. Le produit s'est montré dépourvu de propriétés adrénolytiques, sympathicolytiques et ganglioplégiques.

III. — Sur le SYSTÈME PARASYMPATHIQUE, l'expérience a été pratiquée chez le chien. A des doses au moins égales à 5 mg/kg intraveineux, le 3828 R.P. atténue quelque peu l'hypotension obtenue soit directement par l'acétylcholine, soit par excitation du bout périphérique du vague, mais il ne provoque pas de mydriase et ne modifie pas sensiblement la sécrétion salivaire. Ceci fait prévoir l'absence d'effets secondaires de type atropinique.

IV. — Sur le SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE, par perfusion du cœur isolé de lapin avec enregistrement du débit des coronaires selon la technique de LANGENDORFF, le 3828 R.P. se révèle un vaso-dilatateur coronaire. Son activité est égale à celle de la papavérine et supérieure à celle de l'aminophylline et de la tolazoline. Son action s'oppose aux spasmes de la coronaire provoqués par l'histamine ou l'hormone post-hypophysaire.

— Chez le lapin anesthésié, l'injection de 5 mg/kg intraveineuse provoque un crochet hypotenseur, mais la même expérience chez le chien ne donne aucun résultat.

V. — Sur la CIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE, on a pu constater que le 3828 R.P. exerce une action vaso-dilatatrice supérieure en intensité et en durée à celle de la tolazoline.

VI. — Sur les CENTRES NERVEUX, le 3828 R.P. se révèle à peu près dépourvu d'action. D'après le test de la traction, l'activité du 3828 R.P. s'avère cinq fois moindre que celle de la chlorpromazine.

De même, vis-à-vis du renforcement de la *narcose* barbiturique, l'action du 3828 R.P. est quatre fois moindre que celle de la chlorpromazine.

L'expérience a aussi montré que le 3828 R.P. est dépourvu d'action anti-émétique.

VII. — Enfin, l'étude faite sur le rat après l'injection intraveineuse de 5 mg/kg de 3828 R.P., puis cathétérisme du cholédoque, a démontré que le produit ne modifiait en rien la sécrétion biliaire.

Le cycle œstral de la rate albinos soumise à l'expérimentation par le 3828 R.P. n'a subi de même aucune perturbation.

* *

Bref, l'étude pharmacodynamique du 3828 R.P. fait prévoir la qualité de son action antispasmodique en thérapeutique humaine, en même temps qu'elle fait pressentir :

- l'absence de signes d'intolérance de type atropinique ;
 - l'absence de somnolence et d'hypotension ;
 - l'absence enfin d'incidents ictériques, comme il a pu en être signalé avec la chlorpromazine.
-

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

I. — LES DIFFÉRENTES AFFECTIONS TRAITÉES POSOLOGIE DU 3828 R.P.

Notre étude clinique personnelle a porté sur 11 malades. Il nous a semblé opportun d'adjoindre les résultats de 31 autres observations dont Monsieur le Professeur DARBON et Messieurs les Docteurs J. SCHNEIDER et J. SIGWALD nous ont autorisés à faire état.

Les affections traitées ont été des algies spasmodiques viscérales diverses où prédominent les douleurs des côlites spasmodiques et les douleurs des coliques néphrétiques. Nous ferons donc allusion dans ce travail aux résultats obtenus dans :

- a) 24 côlites spasmodiques ;
- b) 6 coliques néphrétiques ;
- c) 12 affections douloureuses diverses à l'origine desquelles existe un spasme viscéral vraisemblable.

a) Parmi les côlites spasmodiques, nous dénombrons :

- 22 côlites méta-amibiennes ;
- 2 côlites survenant chez des neurotoniques.

Dans un certain nombre de cas, nous avons eu confirmation radiologique de la nature spasmodique de l'affection (obs. n^{os} 2, 7, 10, 11). Dans les autres, il s'agissait de malades de consultation pour lesquels le syndrome clinique militait en faveur de ce diagnostic, mais où les confirmations radiologique et coprologique n'ont pu être demandées.

b) Les *coliques néphrétiques* étaient toutes d'origine lithiasique ; les malades avaient présenté dans leurs antécédents des accidents identiques suivis de l'élimination de calculs (obs. n° 25) ou avaient des urographies confirmatrices (obs. n°s 28, 30) ou bien ont éliminé un calcul à la suite de la crise ayant entraîné un traitement par 3828 R.P. (obs. n°s 26, 27).

c) Les 12 cas n'entrant pas dans le cadre des affections précitées se décomposaient ainsi :

— 11 *affections spasmodiques* viscérales dont :

— 7 se manifestaient par des douleurs coliques soit en rapport avec périviscérite, gastroentérite, dolichocôlon, soit spasmodiques sans cause organique décelable (obs. n°s 31, 33, 34, 36, 39, 40, 42) ;

— 4 par des douleurs gastriques en rapport avec une sténose spasmodique du pylore, une gastrite mamelonnée, une aéro-gastrie (obs. n°s 32, 37, 38, 41).

— 1 *dysménorrhée*.

Le détail de toutes ces observations est donné à la fin de notre travail.

Ces malades ont été traités par le 3828 R.P. :

On a surtout recouru à la *voie buccale*. Les posologies utilisées ont été variables d'un sujet à l'autre. Les doses quotidiennes ont oscillé de 50 à 150 mg ; la posologie la plus habituelle étant de 75 mg. Le traitement a été poursuivi pendant un temps variable atteignant parfois quatre mois.

Le mode d'administration se fit sous forme de dragées à 25 mg prises, soit isolément, soit par 2 dragées à la fois, deux à trois fois par jour.

Pour la voie parentérale, on a utilisé la *voie intramusculaire*, la quantité de produit injecté en une fois variant de 50 à 100 mg.

* * *

Les malades ont été régulièrement suivis et l'appréciation des résultats a été basée, d'une part sur les renseignements fournis par le malade lui-même, puisque les troubles présentés étaient surtout fonctionnels, et d'autre part sur l'examen clinique.

II. — ACTIVITÉ

A) RÉSULTATS

COLITES SPASMODIQUES

Sur les 24 observations, nous avons noté :

- a) 14 résultats nettement satisfaisants ;
- b) 6 résultats partiels ;
- c) 3 échecs et 1 aggravation.

a) DANS LES 14 CAS FAVORABLES, L'AMÉLIORATION A PORTÉ SUR :

1° *Les phénomènes douloureux* pour lesquels étaient venus consulter les malades : les douleurs présentées étaient soit paroxystiques et intenses, soit moins aiguës, mais alors à peu près continues, et objectivées souvent par l'examen clinique.

2° *Les troubles de transit intestinal et des selles* : en effet, un certain nombre d'entre eux souffrait d'alternatives de diarrhée et de constipation tandis que d'autres présentaient une *constipation opiniâtre* constituant l'élément principal du tableau clinique. Il convient néanmoins de signaler que dans 2 de nos cas, le 3828 R.P. a été utilisé associé au bismuth qui revendique sans doute une part de l'amélioration obtenue.

3° *L'état général.*

Nous reprendrons maintenant brièvement les observations illustrant cette amélioration, nous gardant toutefois d'envisager dans un chapitre ultérieur la rapidité avec laquelle elle est survenue.

— *Pour les phénomènes douloureux paroxystiques :*

OBS. N° 6. — Le malade se plaint d'épisodes douloureux survenant par paroxysmes et siégeant dans le flanc droit au niveau du cæcum. L'examen clinique montre un cæcum turgescent, érectile, gargouillant, très douloureux au palper. A gauche, corde colique spasmée avec signe de Manson-Bahr +. Le 3828 R.P. administré, détermine la sédation des crises douloureuses.

OBS. N° 8. — Colitique souffrant de crises douloureuses fréquentes au niveau de l'hypochondre gauche. L'examen clinique montre un cadre colique palpable, spasmé avec corde colique gauche très douloureuse au palper. Le malade est soumis au traitement par le 3828 R.P. Les douleurs cessent totalement.

OBS. N° 12. — Cette malade souffre de colite méta-amibienne avec douleurs prédominant à l'hypochondre droit qui ont à plusieurs reprises nécessité des injections d'opiacées : elle est traitée par le 3828 R.P., et se déclare transformée par ce médicament ; elle n'a plus eu de crises douloureuses.

OBS. N° 13. — Malade souffrant de douleurs paroxystiques en barre sur les côlons ascendant et transverse. L'examen clinique montre un cæcum érectile, très douloureux à la palpation, la corde colique gauche est spasmée, le signe de Manson-Bahr est +. Amélioration nette puis sédation des phénomènes douloureux depuis l'institution du traitement par le 3828 R.P.

OBS. N° 15. — Syndrome douloureux post-prandial fréquent, siégeant dans l'hypochondre droit et irradiant souvent sur le trajet du côlon transverse. Soumis au traitement par le 3828 R.P., on note une amélioration franche des douleurs quasi immédiate.

— *Pour les phénomènes douloureux moins intenses :*

OBS. N° 3. — Syndrome fonctionnel de côlite spasmodique avec douleur en barre presque permanente. Dès le lendemain du traitement par le 3828 R.P., le malade déclare qu'il n'a pas souffert.

OBS. N° 4. — Le malade accuse une gêne dans tout le cadre colique et spécialement au niveau du côlon transverse. La corde colique gauche est douloureuse à la palpation et l'abdomen ballonné. Le 3828 R.P. détermine la disparition des douleurs.

OBS. N° 10. — Malade souffrant d'une douleur à peu près permanente siégeant sur le trajet du côlon transverse ; elle réveille le malade la nuit. Après traitement par le 3828 R.P., la douleur s'atténue et disparaît totalement en vingt-quatre heures. Le résultat est tellement net qu'il étonne le malade.

— *Pour les troubles du transit intestinal et les modifications des selles :*

OBS. N° 8. — Syndrome fonctionnel de côlite caractérisé par une constipation avec débâcles diarrhéiques intermittentes. Après traitement par le 3828 R.P., le malade signale qu'il a une selle normale tous les jours.

OBS. N° 12. — Malade souffrant de constipation entrecoupée de débâcles diarrhéiques glaireuses. Il existe un météorisme post-prandial douloureux, avec borborrygmes. Le 3828 R.P. a obtenu une régularisation des selles. (Il a été employé, associé avec le bismuth qui, utilisé seul, avait été inactif.)

OBS. N° 13. — Syndrome fonctionnel de côlite accentuée dont une constipation habituelle avec selles sous forme de scybales : il existe aussi parfois quelques débâcles diarrhéiques glaireuses. Au bout de vingt-quatre heures de traitement par le 3828 R.P., on constate une régression de la constipation puis, par la suite, une selle quotidienne spontanée.

OBS. N° 15. — Des alternatives de constipation, de deux à trois jours, suivies de débâcles diarrhéiques glaireuses et des épisodes sub-occlusifs répétés avec ballonnement important et accès fébriles au moment des crises, constituent une partie du syndrome colitique présenté par ce malade. Traité par le 3828 R.P., tous les phénomènes morbides s'atténueront lentement et, au bout de dix jours, le malade se déclare nettement soulagé.

— Au sujet de la *constipation* en tant qu'élément essentiel du tableau clinique :

OBS. N° 19. — Chez cette ancienne amibienne qui a gardé une constipation sérieuse comme séquelle de l'affection actuellement guérie parasitologiquement, on institue un traitement par le 3828 R.P. qui d'emblée se révèle satisfaisant. Les selles devenant pâteuses et bi ou tri-quotidiennes, on est alors amené à diminuer les doses de 3828 R.P., ce qui permet d'obtenir une selle normale et quotidienne.

OBS. N° 20. — A l'occasion d'une reprise des troubles colitiques, dont la constipation est l'élément essentiel, on commence un traitement par le 3828 R.P. qui entraîne rapidement la normalisation des fonctions intestinales.

OBS. N° 21. — La malade se plaint de troubles intestinaux marqués avant tout par une constipation assez opiniâtre. Après traitement par le 3828 R.P., le transit intestinal est redevenu normal.

OBS. N° 23. — Après la guérison parasitologique d'une cõlïte amibienne, des séquelles persistent dont un certain état de constipation. Le traitement par le 3828 R.P. entraîne la disparition de ce dérèglement intestinal.

OBS. N° 24. — Une constipation importante domine de beaucoup le tableau clinique des séquelles colitiques secondaires à une cõlïte amibienne. Dès le premier jour du traitement par le 3828 R.P., le transit intestinal a paru normal ; cette régularisation du rythme des selles s'est poursuivi.

— Au sujet de l'amélioration de l'état général :

OBS. N° 3. — Accompagnant ce syndrome fonctionnel de cõlïte spasmodique, on a pu constater une déficience de l'état général. Le malade mesure 1,74 m et pèse 59 kg, et a encore maigri de 3 kg. On retrouve aussi chez lui une instabilité neuropsychique accusée. Après dix jours de traitement, il a repris 1,200 kg.

OBS. N° 4. — Cõlïte résiduelle avec amaigrissement, asthénie et petit état dépressif. Le traitement par le 3828 R.P. est institué ; à côté de l'amélioration du syndrome colitique, on note une reprise marquée de l'appétit, la disparition de l'insomnie et des préoccupations nosophobiques.

OBS. N° 13. — Malade présentant une cõlïte spasmodique accentuée avec atteinte de l'état général ; il a maigri de 8 kg en six mois. On institue un traitement par le 3828 R.P. qui, outre son effet sur les signes colitiques, a un effet favorable sur l'appétit qui est meilleur, sur le poids qui augmente de 2,800 kg en trois semaines.

OBS. N° 15. — L'atteinte importante de l'état général (en trois mois, perte de 8 kg) accompagne un tableau clinique sévère de cõlité spasmodique. Après un traitement par le 3828 R.P. qui apporte une amélioration du syndrome cõlitique, le malade déclare que pendant cette période son appétit a été meilleur, l'amaigrissement est arrêté ; en dix jours, il a grossi de 1 kg.

b) LES 6 RÉSULTATS PARTIELS FONT ÉTAT D'UNE AMÉLIORATION
DU SYNDROME COLITIQUE.

— Ou bien nette mais *passagère*. Tel est le cas de l'*observation n° 18* :

OBS. N° 18. — Malade souffrant de troubles cõlitiques caractérisés avant tout par de la constipation. Un premier traitement par le 3828 R.P. l'améliore considérablement : la constipation a disparu. Les selles sont normales. Une seconde fois, en raison de la reprise des troubles, le malade a essayé de prendre à nouveau du 3828 R.P. aux mêmes doses. Cette fois-ci, la thérapeutique a été nettement moins active.

— Ou bien *insuffisante*. Cas de l'*observation n° 2* :

OBS. N° 2. — Malade psychasthénique présentant un syndrome cõlitique constitué de douleurs abdominales à type de brûlures, de tiraillement, variables d'un jour à l'autre dans leur siège et dans leur intensité, et de constipation. On le traite par le 3828 R.P. Le résultat a été très modéré ; le malade estime avoir observé une certaine amélioration de ses douleurs mais il continue néanmoins à se plaindre chaque jour, cependant d'une façon moins aiguë. Les selles qui, auparavant, n'étaient évacuées que tous les trois ou quatre jours, seraient quotidiennes mais très insuffisantes.

— Ou bien *partielle* :

OBS. N° 1. — Malade grand neurotonique qui présente depuis trente ans le tableau de cõlité suivant :

— d'une part, une douleur continue peu intense à type de ballonnement, exacerbées en des paroxysmes douloureux extrêmement nets et déterminant des crises d'agitation ;

— d'autre part, une constipation opiniâtre.

Un traitement par le 3828 R.P. est institué. Peu à peu les crises paroxystiques deviennent moins intenses, le ballonnement abdominal diminue nettement mais la constipation reste toujours aussi marquée.

OBS. N° 9. — Malade atteint de cõlité spasmodique. Il souffre de douleurs fréquentes, non constantes, occupant tout le trajet colique mais surtout à gauche, ainsi que des troubles variés. Il accuse en outre une constipation habituelle. Traité

par le 3828 R.P., il note la disparition à peu près totale des douleurs, mais constipation, météorisme, intolérance alimentaire demeurent inchangés.

OBS. N° 11. — Malade accusant les phénomènes digestifs suivants : intolérance alimentaire, constipation et débâcles diarrhéiques intermittentes, sensation de torsion intestinale avec borborygmes, météorisme et gaz abondants. Il se plaint aussi de douleurs fréquentes au niveau de l'hypochondre droit et du côlon transverse. L'examen radiologique confirme les signes cliniques de cõlïte spasmodique. L'action du 3828 R.P. sera dissociée : nette sur les douleurs et phénomènes du côlon, mais nulle sur la constipation et les localisations douloureuses au niveau de l'hypochondre droit.

OBS. N° 22. — Cõlïtique venu consulter à l'occasion d'une reprise de douleurs coliques, assez vives, dessinant le cadre du côlon et s'accompagnant de constipation. Un traitement par le 3828 R.P. est prescrit : ce malade est alors revu, très amélioré et très satisfait, il ne souffre plus du tout de son côlon. Mais l'action du traitement sur la constipation n'a pas été aussi satisfaisante et certains jours il est obligé d'avoir recours à l'huile de paraffine ou à des mucilages.

c) NOUS AVONS EU 3 ÉCHECS FRANCS, TANT SUR LE SYNDROME DOULOUREUX QUE SUR LES TROUBLES DU TRANSIT.

Ce sont les cas suivants :

OBS. N° 5. — Malade atteint de cõlïte spasmodique. Il souffre de douleurs situées sur le cadre cõlique par crises paroxystiques et principalement nettes au niveau du cæcum qui est turgescent et gargouillant à la palpation ; on note une corde oblique gauche avec signe de Manson-Bahr +. Après traitement par le 3828 R.P., le malade ne signale aucune amélioration.

OBS. N° 17. — Ce malade vient consulter à l'occasion d'une reprise des troubles coliques marqués avant tout par des douleurs, et par quelques troubles de transit : alternatives de diarrhée et de constipation. On le traite par le 3828 R.P. Après une recrudescence des troubles le cinquième jour, les douleurs disparaissent et le transit redevient normal : tous phénomènes qui semblent liés à l'évolution spontanée de l'épisode cõlïtique, puisque les doses n'ayant pas varié, ils ne se sont produits qu'après quatre jours.

OBS. N° 14. — Malade souffrant de cõlïte spasmodique accentuée que constitue une constipation très opiniâtre avec météorisme marqué. Au cinquième jour de traitement par le 3828 R.P., l'état est inchangé.

Dans une observation, nous avons assisté à une aggravation de l'état précédent.

OBS. N° 16. — Malade présentant le tableau cõlïtique suivant : des douleurs abdominales, des flatulences et un état diarrhéique (six à huit selles par jour). Le malade, revu après traitement, se montre très mécontent ; les douleurs sont redevenues plus vives et surtout les selles plus fréquentes et liquides.

COLIQUES NEPHRETIQUES

Les 6 observations de coliques néphrétiques indiquent toute l'action favorable du 3828 R.P. sur les phénomènes douloureux.

OBS. N° 25. — Violente crise de colique néphrétique gauche chez un ancien lithiasique. Le traitement, qui d'habitude entraînait la sédation des phénomènes douloureux, reste cette fois-ci sans effet. Le 3828 R.P. utilisé se montre très efficace, les douleurs ont été définitivement calmées et on note la progression d'un calcul qui, situé à 8 cm du méat urétral, n'en est plus qu'à 3 cm.

OBS. N° 26. — Cette malade présente brusquement une crise de colique néphrétique droite. Les douleurs sont intenses. L'examen clinique montre des points douloureux exquis au niveau de la fosse lombaire et sur le trajet urétral. L'examen des urines indique la présence d'hématies avec absence de pus. Après l'injection I.M. de 50 mg de 3828 R.P., la douleur disparaît. La malade évacue un petit calcul oxalique.

OBS. N° 27. — Malade qui a présenté, il y a deux ans, deux crises de coliques néphrétiques droites. Une nouvelle crise réapparaît typique par son caractère douloureux et l'aspect rougeâtre des urines. On pratique une injection de 100 mg de 3828 R.P. qui en une heure entraîne peu à peu la sédation totale des phénomènes douloureux.

Le lendemain, une même crise douloureuse est calmée en une demi-heure par la même dose de 3828 R.P. Cependant, il subsiste une petite gêne qui durera jusqu'au surlendemain où le malade évacuera deux petits calculs d'oxalate.

OBS. N° 28. — Malade ayant présenté une crise de coliques néphrétiques chez lequel les vomissements et les phénomènes d'ileus paralytique cèdent aux thérapeutiques tout d'abord instituées, mais chez lequel persiste au cinquième jour une douleur aux points urétéraux et à la fosse lombaire gauche. Dès l'institution du traitement par le 3828 R.P., la sédation est remarquable, le malade peut dormir.

OBS. N° 29. — Malade présentant une anurie totale accompagnée de violentes lombalgies constantes et qui s'exagèrent en des paroxysmes douloureux irradiant vers les bourses. La novocaïne en perfusion entraîne l'émission de quelques centimètres cubes d'urines très chargées en urates, mais ne calme pas la douleur. Dès la prise de la première dragée de 3828 R.P., les douleurs céderont pour ne plus réapparaître pendant toute la durée du traitement. La reprise franche de la diurèse est plus lente à se produire, la novocaïne étant maintenue associée au spasmodique.

OBS. N° 30. — Lithiasique ancien présentant une crise de coliques néphrétiques gauches, très importante; la palpation de la fosse lombaire gauche est atrocement douloureuse ainsi que les points urétéraux supérieur et moyen. Le traitement classique restant sans effet, on lui substitue alors le 3828 R.P. Le malade se déclare complètement soulagé; il a pu dormir normalement la nuit suivante. Le lendemain, il ne persiste qu'une sensation d'endolorissement; la crise paraît définitivement jugulée.

AFFECTIONS DOULOUREUSES DIVERSES (12 CAS)

L'étude des 12 derniers cas indique :

- a) 9 résultats satisfaisants ;
- b) 2 résultats partiels ;
- c) 1 échec.

a) Parmi les RÉSULTATS SATISFAISANTS :

— 6 d'entre eux concernent les douleurs coliques :

OBS. N° 31. — Ce malade souffre, surtout après les repas, de douleurs abdominales prédominant dans l'hypochondre gauche et irradiant vers l'ombilic. Il n'existe aucune anomalie du lavement baryté. On traite le malade par le 3828 R.P. ; les douleurs abdominales disparaissent presque immédiatement.

OBS. N° 33. — Cardiaque ayant présenté récemment un infarctus du myocarde. Actuellement, il accuse une douleur de type spasmodique qui le réveille tous les matins à quatre ou cinq heures et qui disparaît au lever. Cette douleur, très ancienne, que l'on situe au niveau de la région sigmoïdienne, n'a jamais été soulagée. Le résultat thérapeutique obtenu par le 3828 R.P. a été très appréciable. Le malade est encore réveillé par sa douleur, mais il ne lui attribue plus que le caractère d'une simple gêne, alors qu'il prétend qu'auparavant elle était insupportable.

OBS. N° 34. — Jeune fille souffrant de douleurs coliques secondaires à une intoxication alimentaire. Elles surviennent par crises paroxystiques sur un fond continu. Cette gastro-entérite n'a pas été modifiée par le traitement sulfamidé, tout d'abord institué. Le 3828 R.P. ajouté entraîne la sédation des phénomènes douloureux et la guérison totale.

OBS. N° 39. — Malade souffrant de troubles coliques marqués par des douleurs abdominales, un état nauséux et une constipation opiniâtre. Un examen radiologique met en évidence l'existence d'un dolichocôlon. Un traitement par le 3828 R.P., associé tout d'abord au sous-nitrate de bismuth, puis poursuivi seul, obtient un excellent résultat. La malade ne souffre plus et le transit intestinal est redevenu normal.

OBS. N° 40. — Malade ayant un passé pathologique chargé. Elle a subi plusieurs interventions chirurgicales pour ulcère perforé puis pour péritonite plastique qui intéresse la petite courbure de l'estomac, allant jusqu'à la région vésiculaire, enfin pour cholécystostomie. Elle se plaint actuellement de douleurs au niveau de la région cicatricielle ainsi que de spasmes coliques. L'examen clinique montre un cadre colique spasmé et très douloureux. Elle est traitée par le 3828 R.P. Elle n'a plus alors aucune douleur. La palpation montre un abdomen très souple.

OBS. N° 42. — Malade atteinte de lithiase vésiculaire souffrant de douleurs abdominales avec spasmes coliques. Depuis quinze jours, elle souffre constamment.

A l'examen, on ne trouve pas de point douloureux vésiculaire mais des douleurs sur le trajet du côlon dont la palpation est très pénible. Traitée par le 3828 R.P., la malade déclare qu'elle ne souffre absolument plus.

— *Les 3 autres observations de ce groupe concernent des douleurs gastriques :*

OBS. N° 32. — Malade souffrant de troubles digestifs divers, sensation de gêne douloureuse après les repas, éructations, état nauséeux, objectivés par l'existence d'une sténose spasmodique du pylore, conséquence de la présence d'une tumeur, bénigne, du duodénum. Les traitements jusqu'ici poursuivis calment les douleurs et les nausées, mais la pesanteur gastrique ainsi que les éructations ne sont pas influencées. Traité par le 3828 R.P. Le malade déclare qu'il n'a pas souffert, que les digestions sont normales, que les éructations ont presque entièrement disparu.

OBS. N° 37. — Poliomyélitique quadriplégique souffrant de manifestations neuro-végétatives diverses : crises de vaso-dilatation périphérique avec congestion du visage et surtout crises gastriques, avec douleur à type de crampe et dilatation aiguë de l'estomac. De telles crises se produisent surtout à l'occasion de balnéothérapie, qui devient bientôt impossible. Le malade est traité par le 3828 R.P. L'amélioration est nette ; les crises s'espacent puis disparaissent. Le malade peut être baigné tous les jours, alimenté correctement ; on constate une reprise nette de l'état général.

OBS. N° 41. — Malade souffrant de spasmes douloureux épigastriques pouvant durer plusieurs heures ; ils sont quotidiens, s'accompagnent de vomissements et gênent considérablement l'alimentation. Le malade a beaucoup maigri. Sujet anxieux, il se plaint aussi d'insomnies et de cauchemars. Aucune étiologie n'a pu être retrouvée. Dès le début du traitement par le 3828 R.P., les malaises ont disparu ; il a dormi normalement ; les vomissements ont cessé ; les crises douloureuses n'ont pas reparu, aussi a-t-il pu s'alimenter et se trouve-t-il nettement détendu et satisfait de son état.

b) **RÉSULTATS PARTIELS :**

Les deux résultats partiels indiquent une amélioration, mais ou trop tardive ou insuffisante :

OBS. N° 36. — Jeune femme souffrant de constipation d'origine spasmodique vraisemblable, qu'elle dit exister de tous temps. Elle n'a de selles spontanées que tous les deux ou trois jours. On la traite avec le 3828 R.P. ; les selles deviennent alors à peu près quotidiennes encore qu'un peu compactes.

OBS. N° 38. — Malade souffrant de troubles douloureux épigastriques liés à l'évolution d'une gastrite mamelonnée. Il est soumis au traitement par le 3828 R.P. Les douleurs sont apaisées totalement mais seulement trois quarts d'heure après l'ingestion du médicament alors que l'amélioration identique est immédiate après la prise d'alcalins.

c) 1 ÉCHEC TOTAL :

OBS. N° 35. — Il s'agit d'une dysménorrhée primitive. Le traitement par le 3828 R.P. ne modifie en rien ces douleurs très importantes qui s'accompagnent de troubles digestifs avec état nauséux et diarrhée.

Tels sont les résultats détaillés de l'essai clinique du 3828 R.P. chez les malades dont nous rapportons l'observation. Une statistique d'ensemble nous permet de grouper sur les 42 cas :

- 29 bons résultats ;
- 8 résultats moyens ;
- 5 échecs.

* *

En résumé, les résultats thérapeutiques de cet essai du 3828 R.P. montrent que ce produit possède :

1° Une action sédative sur les phénomènes douloureux et de régularisation du transit intestinal, dans les *côlites spasmodiques*.

L'effet du traitement sur la *constipation* a été dans la majorité des cas tout à fait satisfaisant, que cette constipation constitue un élément du syndrome colitique ou qu'elle soit isolée.

2° Une action sédative remarquable dans les crises de *coliques néphrétiques* qui étaient rebelles aux antispasmodiques classiques.

3° Une action sédative certaine dans divers *états pathologiques spasmodiques* : gastriques, entériques, coliques, tels que ballonnement, météorisme, aérocolie, aérogastrie, etc.

* *

B) COMPARAISON D'ACTIVITÉ

Dans 25 cas, nous avons pu comparer l'activité du 3828 R.P. à celle d'autres thérapeutiques utilisées. C'est bien souvent l'inefficacité partielle ou totale de ces dernières qui a justifié son emploi.

Dans 4 de ces 25 cas, le résultat a été identique aux autres thérapeutiques utilisées. Dans 17 cas, il s'est montré supérieur, et dans 4 cas inférieur aux traitements antérieurement ou postérieurement employés.

Nous donnerons un bref résumé :

- a) des observations dans lesquelles l'action du 3828 R.P. est préférée à celle des autres thérapeutiques ;
- b) de celles où le 3828 R.P. s'est avéré inférieur ;
- c) de celles enfin où le résultat a été identique aux autres thérapeutiques.

a) CAS AU COURS DESQUELS L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU 3828 R.P. S'EST MONTRÉE SUPÉRIEURE :

OBS. N° 2. — Syndrome colitique chez un psychasthénique. Il n'a été modifié en rien par la chlorpromazine. Une amélioration est constatée avec le 3828 R.P.

OBS. N° 3. — Syndrome fonctionnel de colite spasmodique non influencé par la belladone, le bromure de Ca, l'atropine I.V., le chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine + bromométhylate d'homatropine et rapidement amélioré par le 3828 R.P.

OBS. N° 4. — Echec du bromure de Ca et action favorable du 3828 R.P. sur ce syndrome colitique avec atteinte de l'état général.

OBS. N° 10. — Douleurs coliques rebelles aux traitements tels que bismuth et belladone. La sédation est très rapide et nette avec le 3828 R.P.

OBS. N° 11. — Syndrome colitique très peu influencé par divers traitements, bismuth, atropine, le chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine + bromométhylate d'homatropine, le chlorhydrate de l'ester diéthylaminoéthylrique de l'acide diphénylacétique. Le résultat est meilleur avec le 3828 R.P.

OBS. N° 12. — Syndrome fonctionnel de colite spasmodique qui n'est pas modifié par le sous-nitrate de bismuth. La sédation totale des phénomènes douloureux se produit avec la thérapeutique associée : carbonate de bismuth + 3828 R.P.

OBS. N° 13. — Colite spasmodique accentuée avec atteinte de l'état général. Echec de l'association médicamenteuse bromure de Ca + chlorpromazine sur le syndrome digestif. Action favorable du 3828 R.P.

OBS. N° 22. — Syndrome colitique amélioré de façon passagère par le sous-nitrate de bismuth et l'atropine. Action sédative nette sur les douleurs par le 3828 R.P., mais incomplète sur la constipation.

OBS. N° 25. — Crise violente de colique néphrétique gauche qui est rapidement et définitivement calmée par le 3828 R.P. Il avait été utilisé d'emblée car le bromure de N-butyl-hyoséine, employé jusqu'ici de préférence aux autres traitements : opium total associé à la papavérine, chlorhydrate de morphine associé au bromhydrate de scopolamine, atropine, chlorhydrate de bromo-diéthoxy-benzyl-dihydro-diéthoxy-isoquinoléine, qui étaient peu actifs, n'avait pas renouvelé lors de la précédente crise son action sédative habituelle.

OBS. N° 26. — Colique néphrétique droite dont l'évolution douloureuse avait été nullement influencée par la chlorpromazine ; une injection I.M. de 3828 R.P. est suivie d'une sédation complète de la crise.

OBS. N° 28. — Crise de colique néphrétique, partiellement influencée par le traitement tout d'abord institué : glucoside de l'hydroxy-méthyl-2-méthoxy-5-furano-chromone, bromure de calcium, atropine et 6140 R.P. Le 3828 R.P. leur succédant, entraîne la sédation des phénomènes douloureux restés importants jusque-là.

OBS. N° 29. — Colique néphrétique avec anurie totale non influencée par la novocaïne intraveineuse et l'atropine. Le 3828 R.P. en association avec la novocaïne entraîne la sédation de la crise douloureuse ainsi que la reprise de la diurèse.

OBS. N° 30. — Crise de colique néphrétique gauche particulièrement violente qui ne subit aucune modification après l'injection de 1/2 mg puis de 1 mg de sulfate d'atropine à quarante-cinq minutes d'intervalle. L'injection I.M. de 50 mg d'une solution à 2,5 % de 3828 R.P. est suivie d'une sédation complète des phénomènes morbides.

OBS. N° 32. — Sténose spasmodique du pylore traitée par le chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate, le gel de phosphate d'alumine. Ces deux traitements n'ont amélioré que partiellement les troubles digestifs. Le 3828 R.P. se montre plus actif. C'est, au dire du malade, celui qui le satisfait le mieux.

OBS. N° 33. — Douleur de type spasmodique au niveau de la région sigmoïdienne. Elle est ancienne, elle n'a jamais été apaisée par les médicaments tels que belladone, phénobarbital, propyl-phényl acétate de diéthylaminoéthanol. Le 3828 R.P. donne un résultat favorable. D'insupportable qu'elle était, la douleur est réduite à l'état d'une simple gêne.

OBS. N° 37. — Poliomyélite quadriplégique souffrant de manifestations neuro-végétatives diverses. Traité par l'association bromure de calcium-atropine, on note une amélioration mais peu importante. Avec le 3828 R.P., la sédation des phénomènes morbides est plus nette. On peut reprendre les tentatives de mobilisation et la balnéothérapie, impossibles lors de la précédente thérapeutique.

OBS. N° 40. — Malade souffrant de phénomènes douloureux au niveau de cicatrices opératoires, et de spasmes coliques. Beaucoup de traitements ont été essayés : le chlorhydrate de l'ester diéthylaminoéthylique de l'acide diphénylacétique, le chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate avec peu de résultat, le propyl-phényl-acétate de diéthylaminoéthanol la soulageait mieux, et enfin la chlorpromazine avait une action nettement favorable. Cependant récemment, même à des doses plus fortes, la même action ne se reproduit pas. Le 3828 R.P. donne un excellent résultat.

b) LES COMPARAISONS DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS SUIVIS SONT
EN FAVEUR DE THÉRAPEUTIQUES AUTRES QUE LE 3828 R.P. :

OBS. N° 45. — Syndrome colitique non influencé par le 3828 R.P. Traité par le chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine + bromoéthylate d'homatropine et le sous-nitrate de bismuth, il est nettement amélioré.

OBS. N° 16. — Côlite qui avait été très améliorée et pratiquement guérie par le bismuth il y a un an. A l'occasion d'une rechute, on emploie le 3828 R.P., le résultat est mauvais.

OBS. N° 31. — Douleurs abdominales de type spasmodique tout à fait calmées par l'atropine. Le 3828 R.P., essayé, montre une égale activité vis-à-vis des douleurs. Mais l'appétit du malade qui avait été amélioré pendant le traitement par l'atropine ne subit, sous l'influence du 3828 R.P., aucune modification.

OBS. N° 38. — Séquelles douloureuses d'une gastrite mamelonnée. La prise de bicarbonate de soude provoque une sédation immédiate des sensations douloureuses alors que le 3828 R.P. n'agit que trente à quarante-cinq minutes après la prise de la dragée.

c) ENFIN CES DERNIÈRES OBSERVATIONS MONTRENT UNE IDENTITÉ D'ACTION DU 3828 R.P. ET DES AUTRES PRODUITS UTILISÉS :

OBS. N° 9. — Syndrome colitique traité par le 3828 R.P. On obtient la sédation des phénomènes douloureux mais la constipation subsiste. Cette action est tout à fait comparable à celle de l'atropine qui avait été utilisée précédemment.

OBS. N° 24. — La prise régulière de sous-nitrate de bismuth a amélioré ce syndrome colitique marqué essentiellement par une constipation importante. On remplace ce médicament par le 3828 R.P. qui, dès le premier jour, rend compte d'un transit intestinal normal.

OBS. N° 39. — Côlite chronique chez une malade porteuse d'un dolichocôlon. L'association de sous-nitrate de bismuth et 3828 R.P. l'améliore considérablement. On arrête alors le bismuth et on continue le seul 3828 R.P. La malade est toujours satisfaite des résultats ; elle ne souffre plus et les selles sont toujours normales.

OBS. N° 41. — Malade souffrant de spasmes douloureux épigastriques qui n'ont pu être rattachés à aucune étiologie. Il a déjà été traité par la chlorpromazine *per os* à la dose de 50 mg par jour avec succès. Devant la réapparition des mêmes troubles, on le traite par le 3828 R.P. *per os* à la dose de 100 à 125 mg par jour. De même qu'avec le traitement précédent, les troubles douloureux disparaissent.

* *

Il nous a paru utile de rassembler dans un tableau d'ensemble les résultats comparatifs obtenus chez nos malades.

Le signe + signifiant la supériorité d'action du produit figuré dans la colonne correspondante ; le signe — l'infériorité d'action ; le signe = l'identité d'action.

OBSERVATIONS N°	2	3	4	10	11	12	13	22	25	26	28	29
3828 R.P.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bromure de Ca			+	+								
Propyl-phényl-acétate de diéthylamino-éthanol		—	—									
Belladone, atropine		—		—	—							—
Chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine + bromométhylate d'homatropine					—							
Chlorhydrate de l'ester diéthylaminoéthylque de l'acide diphenylacétique					—							
Bismuth				—	—	—						
Chlorhydrate d'éthylpipéridyl-3-diphénylacétate				—								
Chlorpromazine	—						—			—		—
Novocaïne												
Composé d'opium total avec papavérine									—			
Chlorhydrate de morphine associé au bromhydrate de scopolamine									—			
Glucoside de l'hydroxyméthyl-2 - méthoxy - 5 - furatichromone									—		—	
Chlorhydrate de bromo-diéthoxybenzyl dihydro - diéthoxyisoquinoléine									—			
Phosphate d'alumine												
Phénobarbital												
6140 R.P.											—	
Bromhydrate de N-butylhyoscine									—			
Bicarbonat de soude									—			

+: supériorité d'actions; —: infériorité d'actions; =: identité d'action

OBSERVATIONS N°	30	32	33	37	40	5	16	31	38	9	24	39	41
3828 R.P.	+		+	+	+	—	—	—	—				
Bromure de Ca		+	—	—									
Propyl-phényl-acétate de diéthylamino-éthanol			—		—								
Belladone, atropine	—		—	—				+					
Chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine + bromométhylate d'homatropine						+							
Chlorhydrate de l'ester diéthylaminoéthylque de l'acide diphenylacétique					—	+	+						
Bismuth													
Chlorhydrate d'éthylpipéridyl-3-diphénylacétate		—			—								
Chlorpromazine					—								
Novocaïne													
Composé d'opium total avec papavérine													
Chlorhydrate de morphine associé au bromhydrate de scopolamine													
Glucoside de l'hydroxyméthyl-2 - méthoxy - 5 - furanochromone													
Chlorhydrate de bromo-diéthoxybenzyl dihydro - diéthoxyisoquinoléine													
Phosphate d'alumine		—											
Phénobarbital			—										
6140 R.P.													
Bromhydrate de N-butylhyoscine													
Bicarbonate de soude									+				

* *

C) CONTRE-ÉPREUVES

Enfin il nous a été permis de pratiquer à diverses reprises des contre-épreuves donnant une plus grande valeur aux conclusions que nous avons tirées précédemment.

Elles se situent dans le groupe des côlites spasmodiques.

OBS. N° 6. — Syndrome colitique tout à fait influencé par le 3828 R.P. pendant les cinq premiers jours. Les quatre jours suivants, le traitement a été arrêté : les crises douloureuses reprennent. Le traitement est alors repris à la même dose ; l'effet est remarquable. Le malade ne souffre plus et demande la poursuite de cette thérapeutique.

OBS. N° 8. — Syndrome colitique qui a d'abord été traité par l'association médicamenteuse suivante : le sous-nitrate de Bi et le 3828 R.P. On constate une nette amélioration ; les selles ont tendance à se normaliser mais quelques crises douloureuses surviennent. On arrête le 3828 R.P. alors que le sous-nitrate de Bi est continué. Les douleurs reprennent aussi intenses et aussi fréquentes qu'avant tout traitement. On reprend alors le 3828 R.P. La sédation des phénomènes douloureux est totale.

OBS. N° 20. — Syndrome colitique dont la constipation est l'élément essentiel, amélioré de façon remarquable par le 3828 R.P. On arrête ce traitement et on le remplace par l'association sous-nitrate de bismuth et atropine ; la constipation réapparaît. Le malade réclame alors du 3828 R.P. qui procure une seconde fois la sédation des phénomènes pathologiques. On essaye à nouveau d'arrêter le 3828 R.P. ; aussitôt les troubles colitiques réapparaissent (ballonnement abdominal post-prandial et constipation). On reprend alors le 3828 R.P. Les fonctions intestinales sont normales et le malade demande la poursuite du traitement.

* *

D) DÉLAI ET DURÉE D'ACTION

L'action spasmolytique du 3828 R.P. exige un certain temps de latence qui semble assez variable d'un sujet à l'autre, d'une affection à l'autre.

L'utilisation de la voie buccale nous a permis de situer la sédation des phénomènes douloureux de trente minutes à deux heures après la prise du produit.

Ainsi en font état les observations suivantes :

OBS. N° 38. — Gastrite mamelonnée. De une demi-heure à trois quarts d'heure après la prise du médicament, les douleurs gastriques sont calmées.

OBS. N° 6. — Cólite spasmodique. Une heure après l'ingestion de la dragée, les crises douloureuses s'apaisent.

OBS. N° 34. — Cólite aiguë par intoxication alimentaire. Le temps de latence est ici de une à deux heures.

OBS. N° 29. — Crise de colique néphrétique. La sédation des phénomènes douloureux est obtenue quarante-cinq minutes après la prise d'une dragée.

S'il s'agit non plus d'une douleur paroxystique mais d'une gêne sourde et continue, ou à une constipation, il est bien évident qu'il est difficile d'obtenir une précision valable.

L'utilisation de la voie intramusculaire nous a montré entre le moment de l'injection et celui de la sédation douloureuse, des délais assez variables :

- de vingt minutes (*obs. n° 26*);
- de trente minutes (*obs. n° 27*);
- atteignant une heure (*obs. n° 25*).

Nous avons été alors surpris de constater dans ces cas l'identité de délais d'action avec la voie buccale et pensons pouvoir la rapporter à l'acuité plus grande des douleurs dans les cas où la voie intramusculaire a été utilisée.

La durée d'action a été aussi variable. Nous l'avons vu persister deux à trois heures dans 1 cas (*obs. n° 6*). En règle de six à huit heures (*obs. n°s 25 et 34*).

Le plus souvent, la prise régulière du médicament toutes les huit heures environ n'a pas permis de préciser cette durée d'action, les phénomènes douloureux n'étant pas encore réapparus lors de la reprise d'une nouvelle dose du médicament.

Il s'agit bien entendu d'une médication symptomatique et qui, comme telle, mérite d'être poursuivie pendant des périodes souvent prolongées, ce que permet d'ailleurs l'excellente tolérance chronique que nous envisagerons ultérieurement.

III. — TOLÉRANCE.

A) TOLÉRANCE CLINIQUE

La *tolérance générale* est excellente dans la presque totalité des cas.

Cependant quelques rares *incidents* sont à signaler, qui rappellent certains de ceux déjà notés au cours de l'utilisation d'autres dérivés des phénothiazines. On les retrouve dans 3 observations :

- ce sont des sensations pénibles d'*énervement* et de décharges électriques dans les membres^o (*obs. n° 40*);
- c'est une légère tendance à la *somnolence*, mais qui disparaît au bout de quatre jours d'un traitement qui s'est poursuivi durant trois semaines (*obs. n° 10*);
- une sensation d'amertume buccale (*obs. n° 24*).

Par contre, il n'a été noté aucun effet secondaire de type atropinique, aucune tachycardie.

La *tolérance locale* ne donne lieu à aucune restriction :

- par voie buccale, les malades n'ont signalé aucune brûlure gastrique, aucun état nauséux, aucun vomissement ;
- par voie intramusculaire, la tolérance fut également bonne (mais il est juste de noter que nous ne disposons que de 5 observations correspondant à l'administration de 3828 R.P. par cette dernière voie, l'une d'entre elles comporte la pratique d'une injection intramusculaire bi-quotidienne de 50 mg durant vingt jours sans aucun incident).

Le cas de l'*observation n° 16* mérite une mention spéciale :

A la dose habituelle de 4 dragées par jour, le malade, un colitique, arrête le traitement au bout de cinq jours. Dès les premiers jours, il a éprouvé un malaise général avec nausées et vertiges. Le syndrome colitique s'est exagéré.

Il semble qu'il s'agisse ici d'une intolérance particulière au 3828 R.P. Ce cas a été unique.

Mises donc à part ces 4 observations qui signalent trois incidents et une intolérance totale, dans les 38 autres cas le 3828 R.P. a été parfaitement toléré.

B) BILANS BIOLOGIQUES COMPARATIFS

Outre la tolérance clinique, tant locale que générale, il nous a semblé indispensable de vérifier sur 6 malades ayant eu des traitements suffisamment prolongés, si le produit ne retentissait pas sur les principales fonctions de l'organisme. C'est pourquoi nous avons pratiqué chez eux, à diverses reprises, des examens des éléments figurés du sang et de la crase sanguine, de la fonction hépatique et de la fonction rénale ; nous avons de plus vérifié le taux des électrolytes sanguins et urinaires (1).

Pour les éléments figurés du sang, nous avons donc pratiqué une numération globulaire avec formule leucocytaire, pourcentage d'hémoglobine et valeur globulaire, un temps de saignement et un temps de coagulation.

Nos bilans hépatiques ont comporté :

- un dosage du cholestérol total et fréquemment de la fraction estérifiée ;
- une galactosurie ;
- le thymol-test ;
- parfois la rétention de B.S.P. ;
- enfin le dosage des protides totaux avec rapport albumine/globuline.

Le bilan rénal a comporté la recherche de l'albumine, le sédiment urinaire, le dosage de l'urée sanguine et de l'acide urique, l'épreuve de P.S.P., le rapport uréique hémato-urinaire de Cottet, le coefficient de Van Slyke, et enfin dans un cas l'étude des clearances glomérulaire et tubulaire.

Enfin l'étude des électrolytes a porté sur le Cl, le Na et le K sanguin et urinaire.

Les tableaux suivants relatent les détails de ces divers dosages.

(1) Nous exprimons ici nos remerciements à Mesdames J. COUTURE et M. MONCURT, pharmaciennes, pour l'extrême obligeance dont elles ont fait preuve pour la pratique de ces bilans.

3828 R.P. ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE A LA DOSE DE :

- 0,075 du 25 septembre au 28 septembre
- 0,100 du 30 septembre au 2 octobre
- 0,125 du 2 octobre au 5 octobre
- 0,150 du 5 octobre au 15 octobre

	24-9-56	8-10-56	10-10-56
BILAN SANGUIN			
<i>Numération globulaire :</i>			
— Globules rouges ..	4.570.000	5.200.000	4.700.000
— Globules blancs ..	4.200	4.700	4.700
— Poly. neutrophiles ..	66	60	54
— Lymphocytes	11	11	19
— Moyens mono.	17	22	13
— Monocytes	6	6	10
— Hémoglobine	100 %	106 %	98 %
— Valeur globulaire ..	1,04	1,02	1,04
Temps de coagulation ..	8'30	—	9'

BILAN ELECTROLYTIQUE

Sodium plasmatique ..	3,25 g ‰	3,10 g ‰	3,10 g ‰
Potassium plasmatique ..	172 mg ‰	190 mg ‰	205 mg ‰
Chlore plasmatique ..	3,68 g ‰	3,60 g ‰	3,62 g ‰

BILAN HEPATIQUE

Cholestérol	1,60	1,85	1,85
Galactosurie :			
— I	410 cm ³ , traces		515 cm ³ , 1,6 g ‰
— II	360 cm ³ , 0		150 cm ³ , 0
Thymol	9 U. Meunier	9 U. Meunier	10 U. Meunier
Protides totaux	77,5 g ‰	75 g ‰	75 g ‰
Avec rapport S/G ...	1,54	75 g ‰	1,50

BILAN RENAL

Albumine	néant	néant	néant
Chlore urinaire	3,25 g ‰	3,75 g ‰	2,62 g ‰
Sodium urinaire	2,2 g ‰	1,85 g ‰	1,40 g ‰
Potassium urinaire ...	1,5 g ‰	0,86 g ‰	0,75 g ‰
Sédiment urinaire	Urines claires, phosph. amorphes, rares hématies	—	Urines claires, phosph. amorphes, rares hématies, très rares leucoc., quelques cell. épit.

Urée sanguine	0,27 g‰	0,32 g‰	0,32 g‰
Acide urique	0,045 g‰	0,052 g‰	—
R.U. vol. cm ³ /24 h. ..	2.450 cm ³	3.000 cm ³	2.550 cm ³
P.S.P.	65 %	—	65 %
Urée urinaire	7,65 g‰	8,25 g‰	7 g‰
Glycosurie	néant	néant	néant
Van Slyke :			
— 1 ^{re} période	70 %	—	55 %
— 2 ^e période	68 %	—	58 %

3828 R.P. ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE A LA DOSE DE :

— 0,150 g par jour du 9 octobre au 9 novembre 1956

18-10-56	6-11-56
(avant traitement)	(pendant traitement)

BILAN SANGUIN

Numération globulaire :

— Globules rouges ..	4.350.000	5.000.000
— Globules blancs ..	8.700	7.600
— Poly. neutrophiles ..	70	60
— Poly. éosinophiles ..	2	4
— Poly. basophiles ..	0	0
— Lymphocytes	15	12
— Moyens monocytes ..	9	16
— Monocytes	4	8
— Hémoglobine	84 %	100 %
— Valeur globulaire ..	0,97	1

BILAN ELECTROLYTIQUE

Sodium plasmatique ..	3,20 g‰	3,10 g‰
Potassium plasmatique ..	200 mg‰	202 mg‰
Chlore plasmatique ...	3,75 g‰	3,72 g‰

BILAN HEPATIQUE

Cholestérol	2,10	2,20
Galactosurie :		
— I	220 cm ³ , traces	180 cm ³ , 1 g‰
— II	80 cm ³ , 0	110 cm ³ , 0
— III	230 cm ³ , 0	210 cm ³ , 0
— IV	430 cm ³ , 0	480 cm ³ , 0
— V	700 cm ³ , 0	680 cm ³ , 0
Thymol	4 U. Meunier	11 U. Meunier
Protides totaux	70,5 g‰	72 g‰
Avec rapport S/G ...	1,39	1,58

BILAN RENAL

Albumine	néant	néant
Chlore urinaire	4,25 g‰	2,80 g‰
Sodium urinaire	3,20 g‰	1,70 g‰
Potassium urinaire	1,80 g‰	2,06 g‰
Sédiment urinaire	pH = 8, rares hématies et cellules épithéliales. Mucus. Phosphates ammo- niaco-magnésiens	Urines troubles, jaune vitrin, pH = 8. Quelques hématies et cellules épi- théliales, rares leucocytes, phosphates amorphes
Urée sanguine	0,30 g‰	0,35 g‰
Acide urique	55 mg‰	54 mg‰
R.U. vol. cm ³ /24 h. ...	1.470 cm ³	1.400 cm ³
Urée urinaire	10,75 g‰	16 g‰
Van Slyke :		
— 1 ^{re} période	54 %	53 %
— 2 ^e période	58 %	53 %

3828 R.P. ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE A LA DOSE DE :

— 0,075 g du 25 au 28 septembre

— puis 0,150 g du 29 septembre au 6 novembre 1956

	24-9-56	8-10-56	15-10-56	2-11-56
BILAN SANGUIN				
<i>Numération globulaire :</i>				
— Globules rouges ..	4.920.000	4.620.000	4.800.000	4.900.000
— Globules blancs ..	5.200	6.500	10.400	8.400
— Poly. neutrophiles .	64	60	75	68
— Poly. éosinophiles .	1	2	0	3
— Poly. basophiles ..	0	0	0	0
— Lymphocytes	10	15	16	16
— Moyens monocytes .	21	19	7	8
— Monocytes	4	3	2	5
— Hémoglobine	105 %	110 %	98 %	100 %
— Valeur globulaire .	1,07	1,1	1,02	1,02
Temps de coagulation .	8'30			9'30

BILAN ELECTROLYTIQUE

Sodium plasmatique ..	3,20 g‰	3,15 g‰	3,12 g‰	3,15 g‰
Potassium plasmatique .	195 mg‰	199 mg‰	199 mg‰	190 mg‰
Chlore plasmatique ...	3,60 g‰	3,70 g‰	3,70 g‰	3,70 g‰

BILAN HEPATIQUE

Cholestérol	1,80 g‰	1,80 g‰	2,20 g‰	1,85 g‰
Galactosurie :				
— I	265 cm ³ , 3,9 g‰			256 cm ³ , 4,55 g‰
— II	155 cm ³ , 0			190 cm ³ , 0
— III	330 cm ³ , 0			556 cm ³ , 0
Thymol		15 U. M.		26 U. Meunier
Protides totaux	75 g‰	76 g‰	73 g‰	76 g‰
Avec rapport S/G	2,2	1,92	1,92	1,72

BILAN RENAL

Albumine	0	0	0	0
Chlore urinaire	5,5 g‰	2,35 g‰	2,05 g‰	2,82 g‰
Sodium urinaire	4,5 g‰	1,2 g‰	1,36 g‰	1,75 g‰
Potassium urinaire ...	2 g‰	1,17 g‰	0,78 g‰	1,37 g‰
Sédiment urinaire	pH = 8, quelques hématies, rares cell. épit., abondants crist. ammoniaco-magnésiens			pH = 7, rares hématies et cell. épit., phosphates amorphes, mucus
Urée sanguine	0,45 g‰	0,42 g‰	0,45 g‰	0,35 g‰
Acide urique	0,043 g‰	0,054 g‰	0,052 g‰	0,057 g‰
P.S.P.	70 %		65 %	
R.U. vol. cm ³ /24 h. ..	1.280 cm ³	1.630 cm ³	1.800 cm ³	1.430 cm ³
Urée urinaire	20 g‰	11,2 g‰	11,5 g‰	18,5 g‰
Van Slyke :				
— 1 ^{re} période	71 %			71 %
— 2 ^e période	66,5 %			95 %

3828 R.P. ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE A LA DOSE DE :

— 0,075 g du 25 juin au 11 juillet 1956

22-6-56

9-7-56

16-7-56

BILAN SANGUIN

Numération globulaire :

— Globules rouges ..	4.000.000	4.000.000	3.800.000
— Globules blancs ..	4.200	5.400	6.000
— Poly. neutrophiles .	61	62	63
— Poly. éosinophiles .	2	2	3
— Poly. basophiles ..	2	1	1
— Lymphocytes	12	12	10
— Moyens monocytes .	16	17	19
— Monocytes	7	6	4
— Hémoglobine	90 %	85 %	85 %
— Valeur globulaire .	1,1	1,06	1,12

BILAN ELECTROLYTIQUE

Sodium plasmatique ..	3,10 g ‰	3,20 g ‰	3,12 g ‰
Potassium plasmatique .	168 mg ‰		195 mg ‰
Chlore plasmatique ...	3,70 g ‰	3,70 g ‰	3,55 g ‰

BILAN HEPATIQUE

Cholestérol	1,75 g ‰	1,60 g ‰	2 g ‰
Protides totaux	81 g ‰	74 g ‰	71,5 g ‰
Avec rapport S/G	1,45	1,25	1,37

BILAN RENAL

Albumine	néant	néant	néant
Chlore urinaire	7 g ‰ (en ClNa)	4,35 g ‰ (en Cl)	3,90 g ‰ (en Cl)
Sodium urinaire	2,50 g ‰	3,80 g ‰	4,90 g ‰
Potassium urinaire ...	0,80 g ‰	1,17 g ‰ Quelques cellules épithéliales, quel- ques hématies et leucocytes, quel- ques cylindres hé- matiques	1,10 g ‰ Rares hématies et leucocytes, quelques cellules épithéliales, phosph. ammoniac- magnésiens, quel- ques cylindres hé- matiques
Urée sanguine	0,40 g ‰	0,40 g ‰	0,40 g ‰
Acide urique	0,055 g ‰	0,060 g ‰	0,062 g ‰
R.U. vol. cm ³ /24 h. ..	1.000	1.470	1.730
Uréc urinaire	9 g ‰	10 g ‰	7,80 g ‰

3828 R.P. ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE A LA DOSE DE :

— 0,150 g par jour du 6 au 30 décembre 1955

30-11-55

16-12-55

26-12-55

BILAN SANGUIN

Numération globulaire :

— Globules rouges ..	4.400.000	4.400.000	4.600.000
— Globules blancs ..	6.700	8.800	8.200
— Poly. neutrophiles .	60	67	64
— Poly. éosinophiles .	4	2	3
— Poly. basophiles ..	0	0	0
— Lymphocytes	20	10	16
— Moyens monocytes .	9	17	11
— Monocytes	7	4	6
— Valeur hémoglobine.	95 %	95 %	95 %

Temps de saignement ..	2'	2'30	2'30
Temps de coagulation ..	13'	13'50	13'
Valeur globulaire	1,08	1,08	1,03

BILAN ELECTROLYTIQUE

Sodium plasmatique ..	3,20 g‰	3,15 g‰	3,12 g‰
Potassium plasmatique ..	160 mg‰	175 mg‰	168 mg‰
Chlore plasmatique ...	3,55 g‰	3,55 g‰	3,55 g‰

BILAN HEPATIQUE

Cholestérol E/T	1,40/2,15 = 0,65	1,40/2,30 = 0,61	1,80
Galactosurie :			
— I	92 cm ³ , 11,80 g‰		110 cm ³ , 13,20 g‰
— II	45 cm ³ , 3,65 g‰		43 cm ³ , 2,40 g‰
— III	68 cm ³ , traces		75 cm ³ , 0
— IV	150 cm ³ , 0		130 cm ³ , 0
— V	660 cm ³ , 0		710 cm ³ , 0
Thymol	18 U. Meunier	25 U. Meunier	21 U. Meunier
Protides totaux	70 g‰	68 g‰	72 g‰
Avec rapport S/G	1,50	1,43	

BILAN RENAL

Albumine	néant	néant	néant
Chlore urinaire	2,80 g‰	5,40 g‰	10,80 g‰
Sodium urinaire	2,25 g‰	3,10 g‰	4 g‰
Potassium urinaire ...	1,55 g‰	2,85 g‰	4,70 g‰
Sédiment urinaire	Urines claires, jaune ambre, pH 5,8, cel- lules épithéliales, ra- res leucocytes, phos- phates amorphes	Urines légèrem. troubles, pH 5, cel- lules épithél., rares leucoc., très rares hématies, phosph. amorphes, rares crist. d'ac. urique	
Urée sanguine	0,32 g‰	0,35 g‰	0,32 g‰
Acide urique	0,046 g‰	0,050 g‰	0,048 g‰
Indoxyle	5 mg	5 mg	
Créatinine	18 mg‰	20 mg‰	
P.S.P.	65 %		60 %
R.U. vol. cm ³ /24 h. ..	1.300 cm ³	975 cm ³	1.150 cm ³
Urée urinaire	13 g‰	11,50 g‰	12,40 g‰
Coefficient	1,9	2,86	2,24
Clearance glomérulaire.	470 cm ³		505 cm ³
Clearance tubulaire ..	98 cm ³		106 cm ³

3828 R.P. ADMINISTRÉ PAR VOIE BUCCALE A LA DOSE DE :
— 0,75 g du 11 juin au 1^{er} juillet 1956

	11-6-56	20-6-56	26-6-56	3-7-56
BILAN SANGUIN				
<i>Numération globulaire :</i>				
— Globules rouges ..	3.000.000	3.280.000	3.360.000	3.480.000
— Globules blancs ..	5.500	8.800	3.700	4.000
— Poly. neutrophiles ..	54	62	54	43
— Poly. éosinophiles ..	3	6	5	6
— Poly. basophiles ..	0	0	1	1
— Lymphocytes	8	9	4	12
— Moyens monocytes ..	23	15	24	26
— Monocytes	12	8	12	12
— Hémoglobine	62 %	65 %	70 %	70 %
Temps de saignement ..	3'	—	2'30	3'
Valeur globulaire	1,03	1	1,04	1

BILAN ELECTROLYTIQUE

Sodium plasmatique ..	3,20 g‰	—	3,40 g‰	3,40 g‰
Potassium plasmatique ..	270 mg	—	258 mg	250 mg
Chlore plasmatique ...	3,60 g‰	—	3,80 g‰	3,80 g‰

BILAN HEPATIQUE

Cholestérol	0,77 g‰	1,25 g‰	1,50 g‰
<i>Galactosurie :</i>			
— I	212 cm ³ , 3,2 g‰		175 cm ³ , 4,5 g‰
— II	126 cm ³ , traces		78 cm ³ , 2,55 g‰
— III	250 cm ³ , 0		205 cm ³ , traces
— IV	440 cm ³ , 0		250 cm ³ , 0
— V	800 cm ³ , 0		130 cm ³ , 0
Thymol	80 U. Meunier	25 U. Meun.	70 g‰
Protides totaux	71,5 g‰	70 g‰	
Avec rapport S/G	1	1,07	1,07

BILAN RENAL

Albumine	néant	néant	traces nettes
Chlore urinaire	2,65 g‰	2,90 g‰	3,90 g‰
Sodium urinaire	2,10 g‰	2,25 g‰	4 g‰
Potassium urinaire ...	0,60 g‰	1,17 g‰	1,15 g‰
Urée sanguine	0,45 g‰	0,53 g‰	0,60 g‰
Acide urique	0,060 g‰	0,068 g‰	0,080 g‰
P.S.P.	20 %	20 %	
R.U. vol. cm ³ /24 h. ..	2.700 cm ³		1.580 cm ³
Urée urinaire	3,50 g‰	10,5 g‰	5,30 g‰
Coefficient	4,7	3,3	7,3

L'étude de ces tableaux montre à l'évidence :

— Qu'il n'existe pas de modification de la numération globulaire et de la formule leucocytaire : il n'existe pas d'abaissement du chiffre des globules rouges, pas de leucopénie, pas de granulopénie. Les temps de saignement et de coagulation sont inchangés.

— Il en est de même pour les fonctions hépatique et rénale qui n'ont été en rien altérées par rapport à leur état à la période initiale du traitement.

De tels résultats montrent l'innocuité du traitement par le 3828 R.P. chez nos malades.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(personnelle)

M. Geb... Grégoire, soixante-quatorze ans, 77 kg. — *Côlite spasmodique.*

Il s'agit d'un très grand neurotonique qui présente depuis trente ans une constipation opiniâtre avec dyspepsie, pour laquelle on porte de diagnostic de côlite. Le malade accuse deux sortes de douleurs à prédominance nocturne :

- d'une part, une douleur à type de ballonnement; à vrai dire, plus gêne que douleur vraie;
- d'autre part, sur cette gêne, des paroxysmes douloureux extrêmement nets et déterminant chez ce malade des crises d'agitation exacerbées par le terrain neurotonique.

Ce sujet a pris jusqu'alors de nombreux médicaments antispasmodiques : belladone, chlorhydrate de bromo-diéthoxy-benzyl-dihydrodiéthoxy-isoquinoléine, propyl-phényl-acétate de diéthylaminoéthanol, chlorpromazine, etc. Il a par ailleurs absorbé de grosses quantités de bismuth, charbon et mucilages divers, sans résultat.

L'examen montre un abdomen légèrement ballonné et permet de sentir une corde colique. La radiographie après lavement baryté montre une image assez typique en pile d'assiettes.

Traitement :

Le 23 juin 1955, un traitement est institué par le 3828 R.P. à la dose de 6 dragées à 25 mg par jour pendant six jours. Il existe une nette diminution du ballonnement et les crises paroxystiques deviennent moins intenses, mais la constipation reste toujours très marquée.

Le 29 juin 1955, le malade demande, étant donné la sédation obtenue, à poursuivre le traitement et il recevra du 3828 R.P. : 6 dragées à 25 mg pendant quatorze jours, puis 4 dragées à 25 mg pendant deux jours, puis 2 dragées pendant dix jours. L'amélioration se poursuit, encore que la diminution des doses semble donner une sédation moins nette.

On décide donc de remettre le malade à la dose de 4 dragées par jour, traitement qui sera poursuivi pendant quatre mois.

L'amélioration ainsi obtenue persiste jusqu'en mars 1956, puis les troubles s'aggravent de nouveau pour en arriver à leur intensité antérieure en juin 1956. Le

traitement par le 3828 R.P. est donc repris à la dose de 6 dragées par jour et permet une nouvelle amélioration identique à celle obtenue l'année précédente. La tolérance digestive a été parfaite, le malade n'a accusé aucun trouble secondaire de type atropinique.

OBSERVATION N° 2

(personnelle)

M. X... — *Côlite spasmodique.*

Ce malade, employé à la S.N.C.F., a arrêté son travail depuis deux ans, à la suite de : douleurs abdominales à type de brûlures, de tiraillements, variables d'un jour à l'autre dans leur siège et dans leur intensité, et de constipation. Ces éléments ont retenti sur le psychisme du malade et l'ont bientôt rendu d'une parfaite inutilité sociale ; depuis deux ans, il erre de médecin en médecin. Tous les examens complémentaires ont été pratiqués et il ne convient guère de retenir qu'une côlite spasmodique modérée confirmée par lavement baryté.

Traitement :

Ce malade a d'abord suivi une cure de chlorpromazine à la dose d'une ampoule matin et soir (50 mg) pendant trois semaines sans aucun résultat.

Depuis le 14 avril 1956, on lui administre, matin et soir, une injection de 3828 R.P. (soit 100 mg par jour) ; ce traitement sera poursuivi sans interruption jusqu'au 3 mai.

La tolérance locale a été excellente, malgré la répétition des injections. Les masses musculaires sont restées extrêmement souples. On n'a pas noté, par ailleurs, d'effets secondaires, pas de sécheresse de la bouche, pas de vertiges, pas de céphalée.

Le résultat a d'ailleurs été très modéré puisque le malade estime n'avoir observé qu'une certaine amélioration de ses douleurs ; il continue néanmoins à se plaindre chaque jour mais d'une façon peut-être moins aiguë. Le poids n'a pas changé.

Les selles qui, auparavant, n'étaient évacuées que tous les trois ou quatre jours, seraient quotidiennes, mais très insuffisantes.

— *En résumé :* amélioration discrète du syndrome colitique douloureux avec constipation. L'état psychique n'a pas été grandement modifié.

OBSERVATION N° 3

(Professeur DARBON)

M. Cas..., trente-cinq ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne.*

Malade, d'origine corse, présentant une amibiase côlo-hépatique récidivante à court terme avec altération sévère de l'état général.

L'amibiase a été contractée en Indochine et aggravée au cours d'un récent séjour en A.O.F. Rechutes subintrantes cinq fois traitées dans le service depuis

un an, pour cõlíte amibienne en rechute aiguë ou hépatíte pré-suppurative. Mis au traitement d'entretien quasi permanent par cures alternées de 4763 R.P., 5-7-diiodo-8-hydroxyquinoléine, bismuth. Peu amélioré : état général déficient (1,74 m, 59 kg). A encore maigri de 3 kg. Instabilité neuro-psychique accusée.

Actuellement, syndrome fonctionnel de cõlíte spasmodique avec douleurs en barre, presque permanentes, selles rubannées ou en scybales, débâcles diarrhéiques par moments.

Bilan amibien actuellement négatif ; pas de parasites après réactivation au Cy, Hg et sulfate de soude.

Hospitalisé pour être traité au 3828 R.P., mis au repos et à un régime hypotoxique (purée, légumes verts, fromages, grillades). On administre 2 dragées par jour à 25 mg de 3828 R.P., une toutes les douze heures. Amélioration rapide. Le malade déclare le lendemain qu'il n'a pas souffert, résultat que n'avaient pu obtenir la belladone, le bromure de calcium, l'atropine intraveineuse, le chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine, bromoéthylate d'homatropine. Le traitement est poursuivi à ces doses. L'amélioration se maintient. L'euphorie est manifeste. Cependant, le huitième jour du traitement, est pratiquée une radiographie gastroduodénale après ingestion de bouillie barytée (qui ne montrera que des signes de duodénite avec empreinte vésiculaire). A l'occasion de cet examen, le malade voit se réveiller ses douleurs. Il passe une mauvaise soirée et une mauvaise nuit.

Le lendemain, la dose de 3828 R.P. est portée à 3 dragées de 25 mg. Le résultat est encore imparfait. On porte la dose à 4 dragées ; bon résultat. Les douleurs sont calmées à cette dose qui est continuée pendant trois jours. Le malade quitte alors le service et arrête le 3828 R.P. Il est amélioré, a repris 1,200 kg en dix jours.

— *En résumé* : le 3828 R.P. a paru nettement améliorer les douleurs d'une cõlíte spasmodique à la dose de 2 dragées par vingt-quatre heures (50 mg). A la suite d'une ingestion de baryte (?) les douleurs réapparues n'ont plus été calmées que par 4 dragées par jour (100 mg). L'état neuropsychique de ce sujet, particulièrement dystonique et inquiet, ne permet que difficilement de juger de l'action réelle du produit.

Pas de troubles secondaires signalés.

OBSERVATION N° 4

(Professeur DARBON)

M. Cle..., trente-cinq ans. — *Cõlíte spasmodique méta-amibienne.*

Malade âgé de trente-cinq ans, ayant fait deux séjours en Indochine de 1947 à 1950 et de 1954 à 1955. Paludisme, amibiase intestinale remontant à 1950 et ayant occasionné plusieurs rechutes aiguës. Actuellement, cõlíte résiduelle avec constipation et débâcles diarrhéiques. Amaigrissement, asthénie, petit état dépressif. Accuse une gêne constante, un endolorissement à prédominance nocturne au niveau de tout le cadre colique et spécialement au niveau du cõlon transverse. Corde colique gauche douloureuse à la palpation, abdomen ballonné.

Selles : pas de parasites à trois examens consécutifs après réactivation au cyanure.

— Chimisme gastrique : anachlorhydrie. HCl libre = 0 ; HCl total = 0,43.

Traitement :

Bromure de Ca, HCl : XL gouttes par jour, propionate de testostérone. Reprise discrète de l'appétit et du sommeil. Etat douloureux inchangé.

Le 24 septembre, on remplace cette thérapeutique par le 3828 R.P. (3 dragées à 25 mg pendant deux jours puis 4 dragées pendant huit jours).

Amélioration très nette : n'accuse pratiquement plus de douleurs. Plus d'insomnie, reprise marquée de l'appétit et disparition des préoccupations nosophobiques. Cependant, il n'a pas encore été observé de reprise pondérale, le malade pèse toujours 57,200 kg pour une taille de 1,70 m.

OBSERVATION N° 5

(Professeur DARBON)

M. Dep..., vingt et un ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne*.

Malade ayant séjourné au Tonkin depuis plus d'un an. Rapatrié sanitaire pour amibiase à rechutes subintrantes : amibiase intestinale à rechutes à court terme avec altération de l'état général (amaigrissement de 8 kg). Cadre colique douloureux par paroxysmes. La palpation révèle une douleur nette au niveau du cæcum qui est turgescent et gargouillant. Corde colique gauche avec signe de Manson-Bahr +.

Examen des selles : pas de parasites après réactivation au cyanure. Hémogramme : pas d'anomalies. Protides, totaux : 67 g ; albumine : 43 ; globuline : 24.

Chimisme gastrique : hypochlorhydrie. HCl libre = 0,62 ; HCl total = 1,85.

Traitement :

HCl + pepsine et 4763 R.P.

Peu d'amélioration.

Continue à se plaindre d'une douleur spontanée exagérée par la palpation et l'inspiration profonde au niveau du cæcum et l'angle colique droit. Mis au 3828 R.P. (3 dragées à 25 mg par jours puis 4). Après six jours de traitement : ne signale aucune amélioration. Arrêt. Mis au chlorhydrate de tétraéthoxybenzylisoquinoléine associé au bromométhylate d'homatropine, et au sous-nitrate de bismuth.

Amélioration nette, marquée à partir du quatrième jour, de ce nouveau traitement.

OBSERVATION N° 6

(Professeur DARBON)

M. Dum..., vingt-sept ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne*.

Malade ayant effectué deux séjours en Indochine : l'un de trente et un mois, l'autre de vingt-trois mois. Passé colitique antérieur aux séjours coloniaux. Ami-

biase confirmée en juillet 1948. Depuis cette date, a présenté sept rechutes aiguës, dont deux avec hépatite. A déjà reçu cinq traitements émétiniens, quatre cures de 4763 R.P., cinq cures de 5-7-diiodo, 8-hydroxyquinoléine.

Depuis son retour en France : syndrome fonctionnel de côlite, caractérisé par une diarrhée quasi permanente, cinq à six selles quotidiennes, sans glaires ni sang. Brefs épisodes de constipation.

Le malade se plaint surtout d'épisodes douloureux, survenant par paroxysmes sur un fond de douleurs permanentes, et siégeant dans le flanc droit au niveau du cæcum. A plusieurs reprises, le diagnostic d'appendicite a été porté et le malade mis en observation chirurgicale. L'intervention a toujours été évitée en raison de l'absence totale de défense abdominale au cours de ces crises.

A l'examen : cæcum turgescent, érectile, gargouillant, très douloureux au palper. Il s'agit bien d'une *typhlite amibienne*. A gauche, corde colique spasmée, avec signe de Manson-Bahr positif. Rien à signaler par ailleurs, sinon une dystonie neuro-végétative accusée.

Selles : absence d'amibes après réactivation. Présence de kystes de *Giardia*. Hémogramme et V.S. normaux.

Traitement :

4763 R.P. Persistance des crises douloureuses, disparition des kystes de *Giardia*.

Mis au 3828 R.P. (4 dragées par jour, soit 100 mg) pendant cinq jours. Sédatation des crises. Le malade déclare qu'après absorption d'une dragée, l'effet sédatif se manifeste au bout d'une heure et que cet effet dure environ deux à trois heures. Lui-même arrive à répartir les 4 dragées dans le courant de la journée.

Arrêt du traitement pendant quatre jours. Reprise des crises douloureuses. Le traitement est repris à la même dose de 4 dragées par jour. Effet remarquable ; ce malade ne souffre plus et demande la poursuite du traitement.

OBSERVATION N° 7

(Professeur DARBON)

Mme Bou..., trente-trois ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne*.

La malade souffre d'une amibiase, contractée en Indochine et ayant donné lieu, à plusieurs reprises, à des rechutes aiguës dont une hépatite pré-suppurative. Traitée à plusieurs reprises pour cette amibiase.

Réhospitalisée pour un syndrome fonctionnel de côlite avec alternatives de diarrhée et de constipation, météorisme abdominal et surtout douleurs en barre, survenant après le repas et interdisant le plus souvent la station debout.

Cadre colique palpable, spasmé, uniformément douloureux à la palpation.

Absence de parasites dans les selles après réaction au Cy Hg. Rectoscopie normale. Un examen radiologique du cadre colique après lavement baryté avait été pratiqué au cours d'une hospitalisation précédente et avait objectivé une côlite spasmodique.

Traitement :

Quatre dragées de 3828 R.P. à la dose de 25 mg par jour. Amélioration très importante des douleurs. La malade, colitique douloureuse depuis plusieurs années, dit n'avoir jamais été aussi bien soulagée, et insiste sur l'amélioration du rythme fécal.

Le 3828 R.P. a été donné seul, à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Le traitement qui dure depuis dix jours est poursuivi. Tolérance excellente.

OBSERVATION N° 8

(Professeur DARBON)

M. Val..., trente-quatre ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne.*

Malade ayant résidé en A.O.F. deux ans et trois ans en Extrême-Orient. A regagné la France en juillet 1954. On note dans ses antécédents :

- un paludisme à *P. vivax* dont le dernier accès remonte à mai 1955 ;
- un infiltrat tuberculeux d'un sommet droit traité, par streptomycine, isoniazide, P.A.S., actuellement non évolutif ;
- une amibiase intestinale découverte en 1953, traitée par éméline, 4763 R.P. et 5-7-diiodo-8-hydroxyquinoléine. En janvier 1954, hépatite amibienne.

Cliniquement : syndrome fonctionnel de côlite ayant entraîné un amaigrissement de 8 kg en six mois et caractérisé par une constipation avec débâcles diarrhéiques intermittentes, des crises douloureuses fréquentes au niveau de l'hypochondre gauche.

L'examen clinique montre : un cadre colique palpable, spasmé avec corde colique très douloureuse au palper dans l'hypochondre gauche.

Divers examens, de laboratoire sont pratiqués :

- examen de selles : absence de parasites à trois reprises après réactivation au Cy Hg, sulfate de soude ;
- hémogramme, V.S. normaux ;
- pas de B.K. dans le liquide de tubage gastrique ;
- hypochlorhydrie très marquée avec absence de réponse à l'histamine.

Traitement :

Sous-nitrate de Bi, à la dose de 20 g par jour. HCl : 30 gouttes.

Pendant les trois premiers jours, on associe 3828 R.P. : 4 dragées à 25 mg par jour. Le malade se déclare nettement soulagé, mais quelques crises douloureuses surviennent. Les selles ont tendance à se normaliser. On arrête le 3828 R.P., le malade restant toutefois au traitement par le Bi et l'HCl.

Reprise des douleurs qui sont aussi intenses et aussi fréquentes qu'avant le traitement. On reprend le 3828 R.P. Arrêt complet de toute douleur.

Le traitement est poursuivi et, en plus de l'arrêt de phénomènes douloureux, le malade signale que sa constipation a cessé et qu'il a une selle normale tous les jours. Le sous-nitrate de bismuth, à la dose de 20 g par jour, peut expliquer du reste cet arrêt de la constipation.

OBSERVATION N° 9

(Professeur DARBON)

M. Pug..., vingt-sept ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne.*

Malade ayant contracté en 1952, en A.F.N., une amibiase, traitée par émétine, 4763 R.P., 5-7-diiodo-8-hydroxyquinoléine. Etat côlitique résiduel (pas de parasites depuis un an) entraînant des troubles variés, un assez mauvais état général (a perdu 8 kg et ne les a pas repris depuis son amibiase).

Etat saburral permanent, constipation habituelle, douleurs fréquentes mais non constantes, occupant tout le trajet colique, principalement marquées à gauche sur le trajet du côlon descendant.

Traitement :

Mis au 3828 R.P. : 3 dragées à 25 mg par jour pendant dix jours. Il note la disparition à peu près totale des douleurs, mais le syndrome côlitique persiste sans grand changement : constipation, météorisme, intolérance alimentaire. Toutefois, ce sujet qui a eu l'occasion d'essayer de nombreux antispasmodiques et qui généralement s'adressait à l'atropine à la dose de 2 mg par jour, compare l'action de 3828 R.P. à la dose de 3 dragées (75 mg) à l'effet procuré par l'atropine, mais avec moins de troubles secondaires et préfère en fin de compte le 3828 R.P.

N'a pas remarqué de somnolence particulière.

Demande à poursuivre la cure.

OBSERVATION N° 10

(Professeur DARBON)

M. Ser..., quarante-cinq ans. — *Colite spasmodique méta-amibienne.*

Amibiase décelée en 1943 dans le Midi de la France, l'intéressé n'ayant jamais fait de séjour colonial, mais ayant cohabité avec des Marocains. Traitements multiples : émétine, 5-7-diiodo-8-hydroxy, 4763 R.P.

Pas de parasites actuellement après réactivation. Persistance de signes fonctionnels de côlite avec constipation, gaz abondants, météorisme abdominal, borborygmes fréquents.

Il existe surtout une douleur quasi permanente sur le trajet du côlon transverse, réveillant le malade la nuit et inquiétant fort celui-ci. Divers examens radiologiques ont montré l'intégrité du squelette et, après urographie, un arbre urinaire normal. Sur les clichés après lavement baryté, image caractéristique de côlite spasmodique.

Traitement :

Mis au 3828 R.P. dosé à 3 dragées à 25 mg par jour. Sédation très rapide de la douleur qui s'atténue et disparaît totalement en vingt-quatre heures. Ce résultat est tellement net qu'il étonne le malade qui, jusque-là, était peu amélioré par les traitements essayés : bismuth, belladone, etc.

Le traitement est poursuivi pendant trois semaines. La disparition du syndrome douloureux se maintient complète. Pendant les quatre premiers jours du traitement, le malade a remarqué une certaine tendance à la somnolence qui ne l'a guère gêné pour son travail, et qui a disparu complètement les jours suivants, malgré la continuation de la cure.

OBSERVATION N° 11

(Professeur DARBON)

Mme Cor..., quarante-neuf ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne.*

Amibiase ancienne traitée par émétine puis 4763 R.P. Côlite résiduelle importante avec intolérance alimentaire, constipation et débâches diarrhéiques intermittentes, sensations de torsion intestinale avec borborygmes, météorisme et gaz abondants.

Douleurs fréquentes au niveau de l'hypochondre droit et du côlon transverse. Radiologiquement : côlite spasmodique accentuée, vésicule de morphologie et de fonction normale.

Peu améliorée par divers traitements : bismuth, atropine, chlorhydrate de tétra-éthoxybenzylisoquinoléine associée au bromométhylate d'homatropine, chlorhydrate de l'ester diéthylaminoéthylque de l'acide diphenylacétique.

Traitement :

Mis au 3828 R.P. : 3 dragées à 25 mg par jour. Revient au bout de dix jours, redemande du produit mais déclare n'avoir ressenti qu'une amélioration partielle, sans troubles secondaires cependant.

Disparition des torsions, des borborygmes qui la gênaient, mais persistance de la constipation et surtout de la douleur de l'hypochondre droit qui demeure constante et a même, en cours de cure, subi deux exacerbations paroxystiques qui ont duré quelques heures, c'est-à-dire tout à fait comparables à celles qui existaient avant le traitement. Pas de somnolence remarquée.

— *En résumé :* action dissociée du 3828 R.P. donnant une heureuse action sur les douleurs côlitiques mais n'ayant aucune influence sur celles de l'hypochondre droit.

OBSERVATION N° 12

(Professeur DARBON)

Mme Duv..., cinquante et un ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne ; cystalgies.*

Malade de cinquante et un ans à antécédents coloniaux multiples. Amibiase intestinale ancienne traitée fort irrégulièrement en raison d'intolérance médicamenteuse diverse (émétine, terramycine, 4763 R.P., 5-7-diiodo-8-hydroxyquinoléine successivement mal tolérés et interrompus). Pas de parasites décelables dans les selles depuis plusieurs années. Cependant persistance de troubles côlitiques, divers. Constipation habituelle entrecoupée de débâcles diarrhéiques glaireuses, météo-

risme post-prandial *douloureux* avec borborygmes. Crises douloureuses de l'hypocondre droit qui ont à plusieurs reprises nécessité des injections d'opiacées. Les troubles fonctionnels colitiques ont été nettement aggravés par une cure à Plombières en 1955 et cette réactivation a duré deux mois et a été suivie d'une amélioration d'environ six mois. Depuis le début de mars 1956, elle a vu reparaitre ses troubles et en particulier les épisodes douloureux. De plus, la malade a constaté l'apparition d'une pollakiurie avec dysurie et phénomènes cystalgiques. Les sédatifs pelviens à l'extrait de jusquiame successivement employés ne calment pas les phénomènes cystalgiques ; aussi depuis plusieurs mois, la malade use-t-elle de façon très fréquente de suppositoires à extrait d'opium et de barbituriques, car elle est de plus insomniaque.

L'examen urologique se révèle négatif. Les urines sont claires, pas de sédiment appréciable et les cultures d'urines pratiquées à plusieurs reprises sont toujours demeurées stériles. Par contre, l'urologiste a constaté l'existence d'une importante *rétroversion utérine*, qui, selon lui, peut expliquer l'existence de ce syndrome de cystalgie à urines claires. Il lui conseille fermement une hystéropexie.

L'intervention est différée par la malade pour diverses raisons familiales. Elle vient consulter, en attendant, pour traiter sa cõlité. Pas d'amibes ni de kystes à trois examens successifs. On prescrit du carbonate de bismuth à la dose de 15 g par jour (le sous-nitrate a été mal toléré (?)) et n'a jamais amené d'amélioration) et on remet à la malade deux tubes de 3828 R.P. en conseillant l'usage lors de crises douloureuses coliques, à l'exclusion de toute autre thérapeutique sédative.

Revient dix jours plus tard. Se déclare enchantée du traitement et transformée par le 3828 R.P. Fait même du prosélytisme, car elle a adressé une de ses amies, ancienne amibiennne, colopathique comme elle, et qui est venue demander du produit...

Effectivement, à la suite de l'absorption quotidienne de 4 comprimés de 3828 R.P., cette malade n'a pas ressenti de crises douloureuses abdominales et ses selles se sont régularisées (le traitement bismuthique a été, il est vrai, associé). De plus, les phénomènes cystalgiques se sont très atténués, au point que la malade n'use plus d'opiacés. La sédation des phénomènes urinaires n'est tout de même plus complète, mais le résultat est cependant jugé suffisant par la malade pour remettre en question l'utilité de l'hystéropexie. Le traitement est poursuivi aux mêmes doses pendant vingt jours.

OBSERVATION N° 13

(Professeur DARBON)

Mme Lef..., trente-quatre ans. — *Cõlité spasmodique méta-amibiennne.*

Jeune femme ayant contracté une amibiase au cours d'un séjour en Indochine. Amibiase à rechutes successives traitée par émétine, 5-7-diiodo-8-hydroxyquinoléine.

Actuellement : syndrome fonctionnel de cõlité accentuée. Constipation habituelle avec selles sous forme de scybales. Quelques débâcles diarrhéiques, glaireuses. Douleurs en barre sur les côlons ascendant et transverse, fréquentes, néces-

sitant l'usage d'analgésiques divers. Amaigrissement de 8 kg en six mois, mauvais état général.

A l'examen : cæcum érectile, très douloureux à la palpation. Corde colique gauche spasmée, signe de Manson-Bahr positif. Pas de parasites à trois examens successifs, après réactivation au sulfate de soude et cyanure de Hg.

Traitement :

4763 R.P., bromure de Ca I.V., chlorpromazine *per os*, 50 mg par jour.

Après dix jours de ce traitement, pas d'amélioration notable du syndrome digestif. Cependant, la malade est plus calme, plus détendue, a retrouvé le sommeil.

Mise à ce moment au 3828 R.P. : 4 dragées à 25 mg par jour. Chlorpromazine, bromure de Ca et 4763 R.P. sont arrêtés.

Signale au bout de vingt-quatre heures une amélioration nette des douleurs. Par la suite, les douleurs ne réapparaîtront pas et on observe, sans usage de laxatifs, une régression de la constipation, une selle quotidienne, spontanée à partir du cinquième jour de traitement.

Le traitement a été poursuivi quinze jours, la malade étant au repos à l'hôpital; elle est dirigée vers un centre de convalescence et on lui prescrit un traitement au bismuth. L'amélioration obtenue est très nette, l'appétit meilleur, la reprise de poids a été de 2,800 kg en trois semaines d'hospitalisation.

— *En résumé* : excellente tolérance du 3828 R.P. Pas d'hyper-somnie. Il convient de noter qu'une radiographie du cadre colique par lavement baryté a été pratiquée au cinquième jour de traitement par le 3828 R.P. et cet examen n'a montré que des signes minimes de côlite spasmodique. Il n'avait pas été malheureusement possible d'obtenir une radiographie avant traitement.

OBSERVATION N° 14

(Professeur DARBON)

Mme Pro..., trente-deux ans. — *Côlite spasmodique ; constipation opiniâtre.*

Malade à antécédents abdominaux chargés. Péritonite appendiculaire puis péritonite bacillaire, typhoïde. Traitée pour entérocolite muco-membraneuse, en rapport avec un abus de laxatifs et lavements. Part en Indochine, y contracte amibiase, lambliaze, ankylostomase, ascaridiase.

Actuellement : côlite spasmodique accentuée. Constipation très opiniâtre. Pas de douleurs abdominales mais météorisme marqué. Une injection de Cy Hg, faite dans le but de provoquer une réactivation de l'amibiase avant examen parasitologique, aggrave le tableau, mais sans entraîner de selles.

Essai du 3828 R.P. : 4 comprimés par jour. Au cinquième jour, état inchangé, toujours météorisée. N'a pas de selles.

Traitement cependant poursuivi.

OBSERVATION N° 15

(Professeur DARBON)

M. de Cha..., quarante-six ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne.*

Malade de quarante-six ans ayant effectué de nombreux séjours coloniaux (Sahara, Maroc, Tunisie, Indochine). Dysenterie amibienne connue et traitée depuis 1938. Abscès amibien du foie opéré en 1949.

Paludisme confirmé à *P. vivax* paraissant éteint depuis deux ans.

Syndrome fonctionnel de côlite caractérisé par des alternatives de constipation (deux à trois jours) suivies de débâcles diarrhéiques glaireuses, des épisodes sub-occlusifs répétés avec ballonnement important et accès fébriles au moment des crises, un syndrome douloureux post-prandial fréquent siégeant dans l'hypochondre droit mais irradiant souvent sur le trajet du côlon transverse. Suit un régime alimentaire sévère.

Très mauvais état général, a toujours été maigre, mais depuis trois mois que les troubles se sont aggravés a perdu 8 kg.

Des divers examens pratiqués, seuls sont à retenir :

- l'existence d'une albuminurie d'effort, intermittente, sans perturbation des épreuves fonctionnelles rénales ;
- des épreuves fonctionnelles hépatiques normales ;
- une anachlorhydrie gastrique avec réponse à l'histamine très nettement diminuée ;
- l'absence de tout parasite dans les selles.

Traitement :

Mis au 4763 R.P. pendant dix jours. Pas d'amélioration sensible. A noter une fluxion hémorroïdaire pendant ce traitement, incident qui cédera au traitement local.

Les dix jours suivants, mis au 3828 R.P. : 4 dragées à 25 mg. Amélioration franche des douleurs, quasi immédiate. Les signes fonctionnels : constipation, météorisme post-prandial, s'atténueront plus lentement, mais au bout de dix jours le malade se déclare nettement soulagé. L'appétit est meilleur, la tolérance digestive est bonne. Pendant cette période, le malade a repris 1 kg.

OBSERVATION N° 16

(Docteur SCHNEIDER)

M. Bou..., trente-six ans. — *Côlite spasmodique méta-amibienne.*

Ce malade est suivi régulièrement pour séquelles d'une amibiase, guérie parasitologiquement.

Cette côlite avait été très améliorée et pratiquement guérie par le bismuth il y a un an, et le malade s'est représenté à nouveau à la consultation, le 17 août, à l'occasion d'une reprise de ses troubles. Il présentait à ce moment-là des douleurs abdominales, des flatulences et un état diarrhéique (six à huit selles par jour).

Un nouvel examen parasitologique des selles pratiqué à ce moment fut négatif.

Devant ce résultat, et pensant à la possibilité d'une atteinte microbienne, un premier essai de traitement fut fait par la *Spiramycine* : celle-ci, administrée à la dose de 4 g par jour pendant une semaine, permit d'obtenir une amélioration considérable.

Mais après l'arrêt de ce traitement, les troubles réapparurent.

Nous mettons ce malade au traitement 3828 R.P. sous forme de dragées, dosées à 25 mg à la dose de 4 dragées par jour (soit 100 mg *pro die*) ; ce traitement devait être poursuivi pendant une semaine.

Revu le 7 septembre, ce malade s'est montré très mécontent du traitement : loin d'avoir amélioré les troubles colitiques, il en a exagéré les symptômes, les douleurs sont redevenues plus vives et, surtout, les selles fréquentes et liquides.

En même temps que cet échec sur les symptômes, le malade a accusé des signes d'intolérance : dès le premier jour du traitement, il a éprouvé un malaise général, bientôt aggravé par des nausées et des vertiges, au point qu'il a dû interrompre le traitement au cinquième jour.

— *En conclusion* : échec et intolérance du 3828 R.P. dans un cas de cõlïte post-amibienne.

OBSERVATION N° 17

(Docteur SCHNEIDER)

M. Led... Serge, vingt-trois ans. — *Cõlïte spasmodique méta-amibienne.*

Ce malade vient consulter depuis 1953 pour une cõlïte amibienne contractée outre-mer et confirmée parasitologiquement par la constatation dans les selles d'amibes végétatives et de kystes d'amibes dysentériques.

A été traité de façon régulière jusqu'en mars 1954, date à laquelle, n'ayant plus de troubles et ne présentant plus de parasites dans les selles, il se considère comme guéri.

Revient consulter en octobre 1955 pour une reprise des troubles colitiques, marqués avant tout par des douleurs et par quelques troubles du transit ; alternatives de diarrhée et de constipation. Deux examens parasitologiques des selles pratiqués les 1^{er} et 5 octobre sont négatifs.

Devant cette cõlïte méta-amibienne non parasitaire, on lui propose un traitement par le 3828 R.P., à raison de 2 dragées à 25 mg par jour.

Pendant les deux premiers jours, le malade n'a pas constaté d'action du médicament. Le troisième et le quatrième jour, il dit avoir eu une recrudescence des troubles douloureux et avoir présenté en particulier des douleurs à type d'épreintes dessinant le cadre colique. Il n'a pas interrompu le traitement et brutalement le cinquième jour, les douleurs ont disparu et le transit est redevenu normal.

— *En résumé* : dans ce cas, le 3828 R.P. ne semble avoir eu aucune espèce d'action : la recrudescence des douleurs a sans doute été liée à l'évolution de l'épisode colitique commencé avant le traitement et la sédation ; au cinquième jour, nous paraît être une séda-

tion spontanée et qui ne peut être mise sur le compte d'un traitement d'action symptomatique dont les doses n'ont pas varié et qui était déjà poursuivi depuis quatre jours.

OBSERVATION N° 18

(Docteur SCHNEIDER)

M. Wee... Guy, trente-sept ans. — *Troubles colitiques et constipation chez un ancien amibien.*

Ce malade a fait divers séjours outre-mer dans plusieurs pays tropicaux et a contracté une amibiase qui a été reconnue et traitée en 1953.

Vu pour la première fois le 7 mars 1956, à l'occasion de troubles colitiques caractérisés par des douleurs abdominales et de la constipation.

Un examen parasitologique des selles ayant révélé la présence de kystes d'amibes dysentériques, un premier traitement anti-amibien comportant deux cures de 4763 R.P. est institué.

A partir de ce moment, divers examens de selles consécutifs vont rester négatifs au point de vue parasitologique.

Le 7 mai 1956, alors que l'examen des selles est toujours négatif, le malade vient nous revoir, se plaignant de troubles colitiques caractérisés avant tout par de la constipation.

Un traitement par le 3828 R.P., à raison de 3 dragées par jour (soit 75 mg), est prescrit à partir du 9 mai et poursuivi régulièrement depuis cette date.

Le malade est revu le 9 juin 1956, très amélioré, ses selles sont normales et la constipation a complètement disparu.

L'observation est toujours en cours ; le traitement n'a pas été interrompu.

28 juin : le malade est revu ce jour ; en raison de la reprise des troubles, il a essayé de prendre à nouveau du 3828 R.P. aux mêmes doses que précédemment et, cette fois-ci, la thérapeutique a été nettement moins active, à la dose de 3 comprimés par jour.

OBSERVATION N° 19

(Docteur SCHNEIDER)

Mme Poi... Marie-Louise, cinquante-neuf ans. — *Troubles colitiques et constipation chez une ancienne amibienne.*

A été vue en juillet 1955, à l'occasion de troubles intestinaux réalisant un syndrome dysentérique.

Cette malade présente, depuis 1943, des épisodes de ce genre qui ont entraîné un nombre considérable d'explorations cliniques et de laboratoire, ainsi que des traitements multiples.

Ce n'est qu'en juillet 1955 qu'un examen des selles montra la présence d'amibes végétatives hématophages, chez cette malade qui avait été, pendant la guerre, en contact avec des coloniaux.

Un traitement anti-amibien est institué à l'époque, qui amène très rapidement la sédation complète de tous les troubles. En janvier 1956, elle vient à nouveau consulter pour réapparition des troubles colitiques.

L'examen parasitologique des selles étant négatif, on institue un traitement par le bismuth et l'atropine, qui améliore à nouveau cette malade; elle se sent en effet parfaitement bien pendant plusieurs mois.

Elle revient consulter le 14 juin 1956, ne souffrant plus de l'abdomen mais se plaignant d'une constipation sérieuse. On ne retrouve toujours pas de parasites dans les selles, et un traitement symptomatique de la constipation par le 3828 R.P. est institué à partir de ce jour, à raison de 3 comprimés à 25 mg par jour.

La malade est revue le 25 juin, très améliorée.

On la revoit à nouveau le 5 juillet. Elle a continué à prendre, régulièrement, trois fois par jour, 1 dragée dosée à 25 mg de 3828 R.P.

L'effet recherché est maintenant dépassé: elle n'est, non seulement plus constipée, mais a trois selles pâteuses par jour. De ce fait, la dose de 3828 R.P. est réduite et nous prescrivons maintenant alternativement un jour sur deux, 1 ou 2 comprimés de 3828 R.P.

OBSERVATION N° 20

(Docteur SCHNEIDER)

M. Sch... Pierre, quarante-deux ans. — *Colite et constipation chez un malade ayant eu amibiase et lambliaze.*

Malade suivi en consultation depuis mars 1953 pour des troubles divers: avant tout, troubles intestinaux de type colitique s'accompagnant de manifestations de type hépatique et de migraines.

L'origine parasitaire de ces troubles est certaine: ce malade a fait de nombreux séjours outre-mer et continue encore régulièrement à se rendre en Afrique centrale, pour des raisons professionnelles.

L'examen parasitologique des selles, pratiqué en mai 1953, montre la présence d'amibes dysentériques et de lambliaze végétatives.

Le malade est traité pour ses parasitoses, et les examens de selles sont négatifs de façon apparemment définitive en novembre 1955.

A cette date, le malade se plaint encore de migraines, pour lesquelles on prescrit du 6140 R.P., dont l'action est indiscutable s'il a soin de prendre le médicament au tout début de la migraine.

Se plaignant aussi à ce moment d'une reprise des troubles colitiques, et surtout de constipation, on commence le 9 novembre 1955, un traitement par le 3828 R.P. à raison de 2 dragées par jour de 25 mg chacun. Le 22 novembre, les troubles colitiques sont améliorés de façon très remarquable.

A titre de contre-épreuve, on arrête le 3828 R.P. et on le remplace par l'association sous-nitrate de bismuth-atropine.

Le 15 décembre 1955, le malade est revu à nouveau: il est constipé et réclame du 3828 R.P. que nous lui prescrivons à la dose de 3 dragées par jour (une le matin, une le midi, une le soir).

En février 1956, on revoit le malade ; il va toujours bien et on essaye à nouveau d'arrêter le 3828 R.P. Dès l'arrêt de ce traitement, il constate à nouveau des troubles colitiques : ballonnement abdominal post-prandial, constipation.

Le 9 mars 1956, reprise du traitement à raison de 3 dragées à 25 mg par jour. Depuis cette date et jusqu'au mois de juin 1956, le malade a continué à prendre tous les jours 3 et parfois 4 dragées de 3828 R.P. Le traitement a été parfaitement toléré, les fonctions intestinales sont normales et le malade demande la poursuite du traitement.

On le voit à nouveau les 30 mars, 24 avril et 14 mai.

Des examens de contrôle (d'urines et de sang) ont été pratiqués, dont les résultats étaient tout à fait normaux, confirmant que, outre son activité, le 3828 R.P. était parfaitement bien toléré à tous points de vue.

OBSERVATION N° 21

(Docteur SCHNEIDER)

Mme Boc... Henriette, vingt-sept ans. — *Côlite post-amibienne avec constipation.*

A été traitée en 1952-1953 pour amibiase intestinale contractée à Java. A cette époque, un traitement anti-parasitaire bien conduit l'a débarrassée de ses parasites.

Est revue seulement en juin 1956, se plaignant de troubles intestinaux, marqués avant tout par une constipation assez opiniâtre et cédant mal aux thérapeutiques symptomatiques usuelles.

Un nouvel examen parasitologique des selles pratiqué à ce moment (20 juin) est négatif.

En raison de ces symptômes et surtout de la constipation, un traitement par le 3828 R.P. à raison de 3 dragées de 25 mg par jour (soit 75 mg) est prescrit.

La malade est revue une semaine plus tard considérablement améliorée : le transit intestinal est redevenu normal.

Elle se plaint cependant encore d'une sensation douloureuse, vague, de l'abdomen.

Le traitement est poursuivi.

OBSERVATION N° 22

(Docteur SCHNEIDER)

M. Cas... Jean, cinquante-six ans. — *Côlite chronique chez un ancien amibien.*

A contracté une amibiase en Nouvelle-Calédonie où il a séjourné de 1926 à 1936. Il a été traité à cette époque, mais présente depuis lors des troubles colitiques qui ont justifié de nombreux traitements et trois cures hydro-minérales à Châtel-Guyon.

Nous le voyons pour la première fois en avril 1956, à l'occasion d'une reprise de ses troubles colitiques.

L'examen montre l'existence d'une cõlïte bi-polaire et l'examen parasitologique des selles confirme la nature amibienne de cette cõlïte : présence de nombreux kystes d'amibes dysentériques.

Un traitement anti-amibien par 4763 R.P. et 5-7-di-iodo-8-hydroxyquinolëine et à nouveau 4763 R.P. est institué, et à partir de ce moment les examens coprologiques resteront négatifs au point de vue parasites.

Cependant, les symptômes cõlitiques persistent et, en raison de ceux-ci, on prescrit tout d'abord un traitement par le sous-nitrate de Bi et l'atropine qui soulage passagèrement le malade.

Il est revu le 16 juin 1956, à l'occasion d'une reprise de douleurs coliques, douleurs assez vives dessinant le cadre du cõlon et s'accompagnant de constipation.

Un traitement par le 3828 R.P., à raison de 3 dragées de 25 mg par jour, est prescrit pour une durée de vingt jours.

Le malade est revu le 9 juillet, très amélioré et très satisfait du traitement : il ne souffre plus du tout de son cõlon.

Pourtant, l'action du traitement sur la constipation n'a pas été aussi satisfaisante que dans d'autres cas, et certains jours le malade est obligé d'avoir recours à l'huile de paraffine ou à des mucilages.

OBSERVATION N° 23

(Docteur SCHNEIDER)

Mme Del... Alberte, trente-cinq ans. — *Cõlïte chez une ancienne amibienne.*

Depuis septembre 1953, cette malade présente des troubles cõlitiques : nausées, anorexie, asthénie, douleurs abdominales et surtout alternatives de diarrhée et de constipation.

Le mari de cette malade a contracté une amibiase dans l'armée.

A l'examen, en octobre 1955, on constate l'existence de signes cliniques de cõlïte spasmodique et l'examen parasitologique des selles met en évidence la présence d'amibes végétatives tétragènes.

Un traitement est institué, comportant l'administration alternée de 4763 R.P., de 5-7-di-iodo-8-hydroxyquinolëine et de bismuth, et est suivi régulièrement jusqu'en mars 1956, date à laquelle il est arrêté, les examens de selles étant devenus négatifs.

Un nouvel examen de contrôle, pratiqué en juin 1956, est toujours négatif au point de vue parasitologique.

Malgré la guérison parasitologique, des séquelles cõlitiques persistent : ballonnement abdominal et un certain état de constipation.

Le 10 juin 1956, un traitement par le 3828 R.P. est institué à raison de 3 comprimés à 25 mg par jour, pendant quinze jours de suite. Ce traitement amène la disparition totale des troubles et cette amélioration persiste après l'arrêt du traitement et jusqu'à la date de ce jour.

OBSERVATION N° 24

(Docteur SCHNEIDER)

Mme de Cot..., trente ans. — *Côlite post-amibienne avec constipation.*

Cette malade est suivie pour des suites de dysenterie amibienne, qui a été reconnue et traitée au mois de novembre 1955.

Elle a été suivie régulièrement depuis cette époque et, depuis le mois de mai 1956, les examens coprologiques sont négatifs au point de vue parasites.

Par contre, elle conserve des séquelles colitiques marquées essentiellement par une constipation importante, améliorée seulement jusqu'à présent par la prise régulière de sous-nitrate de bismuth.

Nous avons revu la malade le 30 août 1956, à l'occasion d'une recrudescence de sa constipation.

Au lieu de lui prescrire, comme à l'habitude, le sous-nitrate de bismuth, on tente un traitement par le 3828 R.P. à la dose de 3 dragées de 25 mg par jour, administrée en trois prises, avant les repas des matin, midi et soir.

La malade vient nous revoir le 5 septembre 1956, très satisfaite du résultat obtenu.

Dès le premier jour du traitement, le *transit intestinal a paru normal*.

Ce résultat, très remarquable et rapide, est cependant tempéré par une réaction secondaire signalée par cette malade : celle d'une sensation d'amertume dans la bouche, apparue depuis la prise des dragées de 3828 R.P.

En raison de cette légère intolérance, et la malade devant quitter la France pour quelques mois, on interrompt le traitement par le 3828 R.P. et on prescrit à nouveau un traitement par le bismuth et l'atropine.

OBSERVATION N° 25

(personnelle)

M. Tre..., trente-trois ans. — *Coliques néphrétiques.*

Il s'agit d'un lithiasique ancien ayant présenté depuis dix-sept ans plus de cinquante crises de coliques néphrétiques et évacué de nombreux calculs. La dernière de ces crises remonte à avril 1956. Elle est motivée par une lithiase gauche ; les précisions apportées par l'urographie montrent qu'il existe, en effet, au niveau de l'appareil urinaire de ce côté, trois calculs : l'un, du calice moyen, un autre, du calice inférieur, et un troisième dans la portion terminale de l'uretère, à 8 cm environ du méat urétéral. Chacun de ces calculs a le volume d'une petite noisette et le malade a jusqu'alors refusé l'intervention, car il a précédemment éliminé spontanément des calculs ayant un tel volume et il espère qu'il en sera encore ainsi pour les trois calculs actuels.

La dernière crise présentée a duré trente-six heures malgré des injections répétées de bromure de N-butyl-hyoscine, produit qui, jusqu'alors, lui a donné le meilleur résultat ; il avait essayé lors des crises antérieures, l'opium total associé à la

papavérine, le chlorhydrate de morphine associé au bromhydrate de scopolamine, le chlorhydrate de diéthylaminoéthoxy-8-hydroxy-5-méthyl-2-furanochromone et le chlorhydrate de bromo-diéthoxy-benzyl-dihydro-diéthoxy-isoquinoléine.

Dans la nuit du 4 au 5 septembre 1956, ce malade présente à minuit une violente crise de coliques néphrétiques gauches. On pratique aussitôt une injection I.M. de 3828 R.P. (1 ampoule 1/2 : 75 mg); la sédation de la douleur est obtenue une heure plus tard. Vers 7 heures du matin, reprise discrète des douleurs qui seront définitivement calmées par une seconde injection intra-musculaire de 75 mg de 3828 R.P.

A noter que la tolérance locale et générale a été excellente et qu'il n'y a eu aucun phénomène de malaise général ou de sécheresse de la bouche. Signalons toutefois l'état de somnolence dans lequel se trouvait le malade dans l'après-midi du lendemain, ceci étant vraisemblablement autant en rapport avec l'insomnie qu'avec le médicament.

Fait à souligner : le calcul urétéral gauche qui avait été à l'origine, au cours de l'année passée, de trois crises douloureuses, n'avait subi lors des crises précédentes aucune migration. Une radiographie simple pratiquée après la crise a montré un cheminement indéniable du gros calcul urétéral gauche qui n'est plus maintenant qu'à 3 cm environ du méat urétéral.

— *En résumé* : action très nette du 3828 R.P. sur une crise de coliques néphrétiques extrêmement intense. Pas d'effet secondaire. On note, après cette crise, un cheminement du calcul qui n'avait pas été noté lors des crises précédentes. Faut-il le rapporter à l'utilisation du 3828 R.P. ?

OBSERVATION N° 26

(personnelle)

Mme Van..., trente et un ans, 60 kg. — *Colique néphrétique*.

Cette personne est prise brusquement, le 12 juin 1956 à 4 heures du matin, d'une douleur lombaire droite extrêmement intense, elle ne peut pas uriner malgré les fréquentes envies qu'elle éprouve, les douleurs irradiant vers les parties génitales. Pas de température, pas de vomissements mais état nauséux.

Elle ne présente aucun antécédent, néanmoins l'interrogatoire suffisamment évocateur est confirmé par :

- l'existence de points douloureux exquis au niveau de la fosse lombaire et sur le trajet urétéral ;
- la présence de très nombreux globules rouges dans les urines avec absence de pus.

On tente un traitement par la chlorpromazine en suppositoires à 0,050 g sans résultat.

On pratique donc, trois heures plus tard, une injection I.M. d'une ampoule de 3828 R.P., 50 mg ; vingt minutes après, la douleur a totalement disparu, la malade

évacue un petit calcul oxalique. Il n'y a aucun trouble secondaire, pas de réapparition de la douleur ensuite.

— *En résumé* : colique néphrétique droite sur laquelle de petites doses de chlorpromazine en suppositoires avaient été sans effet et qui avait été calmée dans les vingt minutes suivantes par l'injection intramusculaire d'une ampoule à 50 mg de 3828 R.P.

OBSERVATION N° 27

(personnelle)

M. Sch..., cinquante-quatre ans, 129 kg. — *Colique néphrétique.*

Ce malade a présenté, il y a six ans, du côté droit, deux coliques néphrétiques sans élimination de calcul. Il n'avait fait depuis aucun incident. À noter chez lui essentiellement l'existence d'une obésité presque monstrueuse dont il est inutile de chercher la cause ailleurs que dans une gloutonnerie extrême.

La T.A. était à 14-9, la fonction rénale normale.

Le 8 juillet 1956, le malade fait brusquement, vers 10 heures du matin, une colique néphrétique droite absolument typique par son caractère douloureux et par l'aspect rougeâtre des urines.

À 12 heures 30, on pratique une injection I.M. de 2 ampoules, soit 100 mg de 3828 R.P. L'injection est discrètement douloureuse mais très bien tolérée au point de vue général ; la douleur va céder progressivement en une heure.

Le 9 août 1956, vers 6 heures du matin, nouvelle crise calmée par l'injection I.M. de 2 ampoules, soit 100 mg de 3828 R.P., la sédation survenant une demi-heure après l'injection. Le malade conservera une discrète gêne ne l'empêchant d'ailleurs pas de se lever et de se promener jusqu'au 11 juillet 1956, date à laquelle il évacuera deux petits calculs d'oxalate.

— *En résumé* : excellente action du 3828 R.P. à la dose de 100 mg à chaque fois sur un syndrome douloureux de colique néphrétique absolument typique.

OBSERVATION N° 28

(Professeur DARBON)

M. Laz..., vingt-cinq ans. — *Coliques néphrétiques.*

Poliomyélitique quadriplégique depuis cinq ans, présentant des troubles respiratoires. Traité par poumon d'acier dans lequel le malade passe encore actuellement toutes ses nuits. Aucune récupération motrice au niveau des membres inférieurs. Récupération moyenne des muscles distaux des deux membres supérieurs. Lithiase rénale connue depuis deux ans. Quelques coliques néphrétiques espacées. Hématuries plus fréquentes. Hospitalisé d'urgence pour syndrome abdominal douloureux gauche ayant les caractères d'une colique néphrétique et accompagnée d'un iléus paralytique entraînant une distension abdominale considérable et des vomissements profus. Urines rares et sanglantes, apyrexie.

Traitement :

Diméthoxy-méthyl-furano-chromone intra-musculaire, bromure de calcium, atropine I.V., suppositoires de 6140 R.P. Les vomissements cèdent rapidement au 6140 R.P. Les phénomènes d'iléus cèdent plus lentement, en quarante-huit heures, mais nécessitent plusieurs aspirations et lavages gastriques. Par contre, au cinquième jour de ce traitement, la douleur lombaire et la douleur aux points urétraux persistent. Les urines se sont éclaircies mais la palpation de la fosse lombaire gauche est extrêmement douloureuse et les crises empêchent le sommeil.

Une urographie I.V. objective une lithiase rénale bilatérale très importante (calculus multiples et volumineux ; le rein gauche n'est pas injecté).

Devant la persistance des phénomènes douloureux, on met le malade au 3828 R.P. (4 dragées de 25 mg, soit 100 mg) ; le malade ne vomissant plus, la diméthoxy-méthyl-furano-chromone est poursuivie. L'atropine est arrêtée. L'amélioration paraît remarquable. Pour la première fois, le malade a pu dormir et ne souffre plus. La médication est poursuivie six jours. Aucune douleur n'est signalée et aucune douleur ne réapparaîtra lors de l'arrêt du traitement.

— *En conclusion :* le résultat du 3828 R.P. paraît excellent sur une colique néphrétique à crises douloureuses subintrantes durant depuis cinq jours et fort mal améliorée par la diméthoxy-méthyl-furano-chromone et l'atropine.

OBSERVATION N° 29

(Professeur DARBON)

M. Gir..., cinquante-neuf ans. — *Coliques néphrétiques par lithiase uratique au cours de leucémie myéloïde.*

Malade hospitalisé, traité depuis deux mois pour leucémie myéloïde par radiothérapie splénique.

Il s'agit d'une forme fébrile et tendant rapidement vers une évolution aiguë. A la radiothérapie splénique ont été associées successivement, pour agir sur le syndrome fébrile, d'abord de la Δ -hydrocortisone (30 mg par jour pendant dix jours), puis de la phénylbutazone (0,50 g, puis 0,25 g par jour).

Sous l'influence de ces traitements, l'énorme splénomégalie a régressé en quasi-totalité. La fièvre a cédé mais l'aspect hématologique demeure inchangé, et l'on ne note pas d'action sur la leucocytose ni sur les cellules immatures.

En fin de traitement, la diurèse baisse brusquement et les urines apparaissent sanglantes et chargées. L'examen cytologique décèle des hématies, de très nombreux cristaux d'acide urique, ni leucocytes, ni cylindres. Albumine à l'état de traces. Il s'installe alors une anurie totale qui durera trente-huit heures et qui s'accompagne de violentes lombalgies constantes mais comportant des paroxysmes douloureux, irradiant vers les bourses.

Le premier jour, le traitement comporte novocaïne intraveineuse et atropine. Quelques centimètres cubes d'urines sont émis, véritable purée uratique. Les lombalgies persistent, inchangées, empêchant tout repos.

Le lendemain, anurie persistante. On continue la novocaïne en perfusion dans du sérum glucosé (20 cm³ de la solution à 1 % seront injectés dans les vingt-quatre heures) et l'on associe du 3828 R.P. en dragées à la dose de 4 par jour (soit 100 mg).

La nuit a été excellente. Bien que la diurèse ne se soit pas rétablie, le malade signale que toutes douleurs lombaires ont disparu environ trois quarts d'heure après la prise de la première dragée de 3828 R.P.

On poursuit la même thérapeutique. A midi, la diurèse se déclenche et devient rapidement abondante puisqu'en douze heures le malade éliminera 1.700 cm³ d'urines légèrement sanglantes, mais extrêmement chargées en urates. On observe l'expulsion de plusieurs caillots fibrineux dont l'un présente le volume et l'aspect d'un noyau d'olive. La diurèse persistera par la suite à un taux variable oscillant entre 1.500 et 500 cm³ par vingt-quatre heures. Le dépôt uratique est toujours abondant. Aucune douleur n'est apparue pendant le traitement au 3828 R.P. qui a duré sept jours.

L'azotémie qui avait atteint 2,20 g, baisse lentement mais se maintient encore aux alentours de 0,90 g. Il n'a pu être pratiqué d'urographie intraveineuse, mais un cliché sans préparation n'a pas montré d'images calculeuses.

OBSERVATION N° 30
(Docteur SCHNEIDER)

M. Bou..., trente et un ans. — *Coliques néphrétiques gauches.*

Ce malade est hospitalisé d'urgence, le 5 juin 1956, pour une crise de coliques néphrétiques gauches. Il y a six ans, il avait déjà présenté des crises violentes avec hématurie et, à ce moment, les examens pratiqués avaient mis en évidence l'existence d'une lithiase rénale.

Depuis 1952, il a eu à deux ou trois reprises des petites crises douloureuses de courte durée. Puis ces crises se sont rapprochées et reproduites trois à quatre jours avant son entrée à l'hôpital. Dans la nuit du 4 au 5 juin, les crises sont devenues plus intenses et, à partir du 5 juin, à 13 heures, le malade souffre de façon atroce, au point que le médecin, appelé, pratique des injections de sulfate d'atropine (1/2 mg à 13 h 30, 1 mg à 15 h). Ce traitement reste sans aucun effet.

A l'examen, à l'entrée à l'hôpital, le 6 juin à 18 heures, on se trouve en présence d'un malade souffrant atrocement, ayant émis quelques centimètres cubes d'urines foncées et présentant les signes physiques indiscutables de coliques néphrétiques : douleurs aux points urétéraux supérieur et moyen, la palpation de la fosse lombaire gauche est atrocement douloureuse.

Devant l'intensité des phénomènes douloureux et l'échec du traitement atropinique, on prescrit l'injection intramusculaire d'une ampoule de 2 cm³ à 2,5 % de 3828 R.P., soit 50 mg. Cette injection est pratiquée à 18 h 15 et il est prévu d'en faire une seconde à 20 heures si le malade n'est pas soulagé. Celui-ci est revu à 19 heures et se déclare complètement soulagé. Le malade a dormi normalement dans la nuit du 5 au 6.

Le 6 au matin, il ne persiste plus qu'une sensation d'endolorissement, la crise paraît définitivement jugulée.

— *En conclusion* : l'action antispasmodique du 3828 R.P. paraît avoir été décisive dans le traitement de cette violente crise de coliques néphrétiques.

OBSERVATION N° 31

(personnelle)

M. Cyr..., trente-quatre ans, 68 kg. — *Spasmes douloureux au cours d'hypoplasie médullaire.*

Il s'agit d'un Guadeloupéen hospitalisé depuis deux mois pour une hypoplasie médullaire dont l'étiologie n'a d'ailleurs pu être précisée. Depuis quinze jours, ce malade accusait, surtout après les repas, des douleurs abdominales prédominant dans l'hypochondre gauche et irradiant vers l'ombilic, sans qu'existent des troubles du transit ou d'anomalie du lavement baryté.

L'étiologie spasmodique de ces douleurs était vraisemblable du fait que celles-ci étaient calmées par l'atropine à la dose de 1/2 mg deux fois par jour. Ce médicament permettait une diminution très accentuée des douleurs pendant deux à trois heures et une amélioration de l'appétit au moment de cette sédation. Le traitement par l'atropine ayant été poursuivi pendant huit jours, on décida de lui substituer un traitement de 3828 R.P., 3 dragées par jour à 25 mg pendant treize jours. Ce traitement a été très bien toléré au point de vue digestif et ne s'est pas accompagné de troubles secondaires de type atropinique. Les douleurs abdominales ont disparu presque immédiatement. Par contre, l'appétit, au dire du malade, était moins amélioré que par l'atropine.

Des numérations globulaires et formules leucocytaires pratiquées chaque semaine ont montré la persistance de l'hypoplasie initiale, sans aucune aggravation. Le malade a demandé de lui-même à poursuivre le traitement qui le soulageait nettement.

OBSERVATION N° 32

(personnelle)

M. X..., cinquante-quatre ans, 64 kg. — *Sténose spasmodique du pylore.*

Malade envoyé dans le service par son médecin pour une sensation de pesanteur épigastrique dont le début remonte à six mois. Cette sensation de pesanteur ne s'accompagne pas de douleurs vraies mais d'une gêne douloureuse, surtout marquée après les repas. Elle va de pair avec un état nauséux mais les vomissements sont, à vrai dire, assez rares. Ce malade ne présente aucun passé digestif éloigné. Il n'a pas maigri, bien au contraire ; malgré cette gêne douloureuse de l'épigastre, il a pris 3 kg en six mois.

L'examen clinique montre une légère distension sans tension intermittente de l'épigastre, sans ondulation péristaltique, mais quatre heures après les repas, il existe un clapotage net. La numération globulaire et la formule leucocytaire sont normales.

Les examens radiologiques montrent l'existence d'une dilatation pré-pylorique souple. Au niveau du premier duodénum, existe une lacune à bords arrondis et très nets qui est interprétée comme une tumeur bénigne du duodénum. Le bulbe lui-même étant normal, on conclut à l'existence d'une sténose spasmodique du pylore par lésions de voisinage, et l'on institue un traitement par chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate : 300 mg pendant sept jours.

Dès le lendemain de l'institution de ce traitement, la distension épigastrique a disparu. Il n'existe plus de clapotage, plus de nausée. Il n'y a aucun vomissement. La tolérance médicamenteuse, tant générale que locale, a d'ailleurs été parfaite.

Le malade sort de l'hôpital et continue pendant un mois un traitement ambulatoire par le chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate à la dose de 300 mg par jour.

Un mois plus tard, le malade confirme l'amélioration ; par contre, il se plaint d'éruptions qui existaient d'ailleurs avant l'institution du traitement mais qui, à l'inverse des phénomènes douloureux, n'ont été que peu influencées.

Une nouvelle radiographie gastro-duodénale pratiquée ne montre aucune modification par rapport à celle pratiquée un mois plus tôt.

On substitue alors au traitement par le chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate, un traitement par gel de phosphate d'alumine hydratée et à raison de une cuillère à soupe avant les trois repas. Le résultat en a été assez satisfaisant, en ce sens qu'il n'y a pas eu de vomissements et qu'il n'y a pas eu de douleurs.

Néanmoins, le malade estime que le chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate lui donnait un meilleur résultat, en particulier en ce qui concerne la pesanteur gastrique après les repas et les éructations qui sont redevenues plus nombreuses. Le malade, après vingt jours de ce traitement, est alors soumis au 3828 R.P., 3 dragées de 25 mg par jour pendant cinq jours. Il a été très bien toléré tant au point de vue local que général : pas de sécheresse de la bouche, pas de constipation. Par ailleurs, le malade n'a absolument pas souffert, les digestions ont été normales et les éructations ont presque totalement disparu. Des divers médicaments essayés, c'est de beaucoup celui qui préfère le malade qui est revenu en demander.

OBSERVATION N° 33

(personnelle)

M. Coz..., cinquante-neuf ans, 85 kg. — *Spasmes douloureux coliques gauches.*

Il s'agit d'un cardiaque ayant présenté en octobre 1953 et en avril 1955 un infarctus du myocarde. Depuis, ce sujet garde une vie extrêmement ralentie et n'a pas repris son travail. Par ailleurs, ce malade accuse tous les jours, vers 4 à 5 heures du matin, une douleur de la fosse iliaque gauche qui disparaît lors du lever. Cette douleur colique remonte à plus de quinze ans. Tous les médicaments antispasmodiques usuels ont été utilisés sans le moindre succès : belladone, phénobarbital, propyl-phényl-acétate de diéthylamino-éthanol, etc.

L'examen clinique montre à la palpation profonde de la fosse iliaque gauche une corde colique légèrement douloureuse.

Les examens radiologiques de cette région ne permettent pas de situer de lésion organique. L'examen révélait par ailleurs une artérite des deux membres inférieurs, une tension artérielle à 19-7. Le foie déborde légèrement les fausses-côtes et est légèrement douloureux. L'urée sanguine est à 0,51. Le cholestérol varie de 2,28 à 2,90 g, l'électrocardiogramme montre des séquelles de l'infarctus avec bloc de branche droit partiel.

Traitement :

Etant donné la gêne très considérable que détermine la douleur de la fosse iliaque gauche à la fin de la nuit, on donne à ce malade, à partir du 10 juin 1955, 3828 R.P., 2 dragées à 25 mg., une le soir au coucher, une dès l'apparition de la douleur, pendant dix jours. D'emblée la diminution des signes fonctionnels est manifeste. Le malade est encore réveillé par sa douleur, mais ne lui attribue plus que le caractère d'une simple gêne, alors qu'il prétend que de coutume elle est insupportable.

Le 20 juin 1955, la dose est portée à 3 dragées par jour (soit 75 mg) : une le soir au coucher et deux dès l'apparition de la douleur, pendant dix jours. La sédation apparaît dans le quart d'heure suivant et est quasi totale.

Il n'existe aucun malaise, pas de sécheresse de la bouche. A noter qu'un bilan pratiqué le dix-huitième jour du traitement a montré :

- une urée sanguine à 0,54 ;
- un sédiment urinaire normal ;
- un cholestérol à 2,65 g ;
- une glycémie à 1 g.

On ne note aucune modification aux points de vue cardiaque, tensionnel et artériel au niveau des membres inférieurs.

— *En résumé :* malade présentant une douleur de type spasmodique que l'on situe au niveau de la région sigmoïdienne ; cette douleur très ancienne n'a été soulagée par aucun de tous les antispasmodiques utilisés jusqu'alors. Le résultat thérapeutique obtenu par le 3828 R.P. a été très appréciable, et la tolérance excellente malgré la fragilité du sujet.

OBSERVATION N° 34

(personnelle)

Mlle Co... Claudine, quinze ans, 39 kg. — *Spasmes douloureux coliques secondaires à une intoxication alimentaire.*

Fait le 1^{er} janvier une intoxication alimentaire d'origine inconnue (300 sur 600 des élèves de ce groupe ont fait un accident identique). Apparition après quelques heures de douleurs abdominales puis d'une diarrhée qui sera d'ailleurs peu importante et se terminera en vingt-quatre heures, mais persistance le lendemain de douleurs coliques survenant par crises paroxystiques sur un fond continu et obligeant à garder le lit.

Un traitement par la sulfaguanidine à la dose de 3 g par jour, en deux prises, ne modifie pas les douleurs. A ce traitement, on adjoint un traitement par le

3828 R.P. : 1 dragée à 25 mg administrée à la demande. La malade prendra en tout 7 dragées de 3828 R.P. dont la tolérance gastrique sera excellente.

L'analyse chronologique montre que l'activité d'une dragée apparaît de une à deux heures après l'ingestion et se prolonge jusqu'à la huitième ou neuvième heure. La prise à ce moment d'une nouvelle dragée calme à nouveau toute douleur pendant le même temps. Après trois jours de ce traitement, toute douleur a disparu. Il n'y a aucune sécheresse de la bouche, aucun trouble visuel, aucune somnolence.

— *En résumé* : action indéniable du 3828 R.P. en dragées ; l'activité du médicament apparaît une à deux heures après l'ingestion et persiste environ sept à huit heures.

OBSERVATION N° 35

(personnelle)

Mlle Fat... Nicole, vingt et un ans, 59 kg. — *Dysménorrhée*.

Se plaint, depuis l'âge de dix-sept ans, d'une dysménorrhée extrêmement importante survenant dans les heures qui précèdent l'apparition des règles et persistant pendant les deux premiers jours. Celle-ci va de pair avec des douleurs lombaires et parfois quelques troubles digestifs, état nauséux, diarrhée. Il n'existe pas de leucorrhée.

L'examen général est absolument normal. Il n'existe par ailleurs aucune anomalie locale et aucun antécédent infectieux. Les diverses thérapeutiques à base d'antalgique : acide acétylsalicylique, extrait d'opium, alcaloïde extrait de la *Parreira brava* par voie buccale, ont été des échecs.

Traitement :

Les règles étant attendues pour le 20 février 1956, la malade reçoit à partir du 5 février du 3828 R.P. : 3 dragées par jour pendant dix-huit jours. Cette médication n'a modifié en rien les symptômes douloureux et généraux.

Lors du cycle suivant, on conseille :

a) la reprise du 3828 R.P. à la dose de 0,075 *per os* pendant les quinze premiers jours précédant la date présumée des règles qui surviendront le 18 mars ;

b) simultanément, la malade recevra les 20, 22, 24 et 26^e jours du cycle, une injection I.M. de progestérone 10 mg.

Quelques heures avant l'apparition des règles, les douleurs lombaires apparaissent avec une intensité plus grande encore qu'il n'est habituel, avec deux vomissements alimentaires et une selle diarrhéique. Un état lipothymique (inhabituel) a obligé la malade à interrompre ses cours, mais si l'intensité des douleurs et des signes généraux a été plus importante que la fois passée, les troubles qui s'étaient habituellement sur quarante-huit heures ont disparu totalement après sept heures. Néanmoins, la malade refuse la poursuite du traitement.

— *En résumé* : échec du 3828 R.P. seul et du 3828 R.P. associé à un traitement lutéinique dans une tentative de prévention de troubles dysménorrhéiques.

OBSERVATION N° 36
(personnelle)

Mme Bar..., vingt-six ans. — *Constipation.*

Cette jeune femme vient consulter parce qu'elle présente, entre autres troubles, une constipation qu'elle dit exister de tout temps, celle-ci n'a jamais été le motif d'investigation radiologique. Il n'y a pas de séjour colonial dans les antécédents. Quand la malade ne prend pas de médicaments, il est exceptionnel qu'elle aille à la selle deux jours consécutifs; celle-ci survient en effet uniquement tous les deux ou trois jours. Si, au contraire, la malade qui a fait l'expérience de nombreux purgatifs, plus ou moins irritants, prend une de ces préparations, elle ressent des coliques importantes puis expulse une selle liquide dans les dix heures qui suivent l'absorption du médicament. Elle n'en prend d'ailleurs qu'exceptionnellement car, de profession paramédicale, elle a été mise en garde contre cette sorte de drogue.

Le 2 mai 1956, on institue un traitement par le 3828 R.P. pendant dix jours, le produit étant pris sous forme de dragées de 25 mg à chacun des trois repas. Depuis le premier jour du traitement, les selles, à une exception près, ont été quotidiennes, encore qu'un peu compactes, et évacuées sans coliques. La malade demande à poursuivre le traitement.

— *En résumé* : action du 3828 R.P. sur une constipation vraisemblablement spasmodique.

OBSERVATION N° 37
(Professeur DARBON)

M. Lan..., vingt-deux ans. — *Crises d'aérogastrie bloquée chez un poliomyélitique.*

Sujet de vingt-deux ans atteint de forme grave de poliomyélite (séquelle) avec quadriplégie, atteinte respiratoire de type périphérique, atteinte marquée des muscles de la sangle abdominale.

A effectué un séjour de cinq mois en poumon d'acier.

Actuellement « sevré » du respirateur, respiration de type costal supérieur avec suppléance par les scalènes et les sterno-cléido-mastoïdiens. Grabataire.

Sujet à des manifestations neuro-végétatives diverses : crise de vasodilatation périphérique avec congestion intense du visage et surtout crises gastriques, avec douleur à type de crampe et dilatation aiguë de l'estomac, très visible chez ce sujet très amaigri et à paroi déficiente. De telles crises se terminent parfois spontanément par des éructations, mais nécessitent la mise en place d'une sonde gastrique et de l'aspiration continue.

A l'occasion de la rééducation fonctionnelle du sujet par kinésithérapie sous l'eau, le personnel a remarqué qu'une crise était inmanquablement déclenchée par l'immersion dans le bain. La balnéothérapie a dû être cessée, car la répétition de ces crises épuise le sujet et compromet largement l'alimentation, alternant un état général déjà très précaire.

Mis au charbon et aux injections de bromure de calcium, atropine : amélioration tant que le sujet reste sur son lit. Les crises réapparaissent dès l'immersion ou même les tentatives de mobilisation, fort douloureuses en raison des raideurs articulaires et des rétractions musculaires.

Mis au 3828 R.P. : 3 dragées à 25 mg par jour. Au bout de quarante-huit heures, amélioration nette. La mobilisation passive est reprise sur le lit sans incident. A partir du sixième jour de traitement, le malade est baigné. Les premiers bains s'accompagnent d'une reprise des crises mais sur le mode mineur, et le malade demandant lui-même la balnéothérapie, on s'aperçoit que ces crises diminuent d'intensité puis disparaissent totalement.

Le traitement est poursuivi depuis douze jours et le malade est baigné quotidiennement sans incidents spéciaux, à part les phénomènes vaso-moteurs déjà mentionnés. Alimentation correcte et reprise nette de l'état général. Traitement poursuivi.

OBSERVATION N° 38

(Docteur SCHNEIDER)

M. Leg... Louis, trente ans. — *Gastrite mamelonnée généralisée.*

Ce malade est suivi depuis plusieurs mois pour des troubles douloureux épigastriques liés à l'évolution d'une gastrite non ulcéreuse : en effet, malgré le caractère tardif post-prandial de ses douleurs et un certain rythme dans le temps, aucun cliché n'a jamais pu mettre en évidence la moindre image caractéristique d'ulcère gastro-duodéal.

Malgré la négativité des examens radiologiques, on a pratiqué, en mars 1955, une gastroscopie qui permit une fois de plus d'écarter le diagnostic d'ulcère et de porter avec certitude le diagnostic de gastrite mamelonnée généralisée.

A ce moment, le malade est mis à un traitement par pénicilline et argent colloïdal et est très amélioré pendant plusieurs mois, au point qu'il ne revient plus consulter.

On le revoit à nouveau le 7 octobre 1955. Il n'a plus été traité depuis plusieurs mois et ses douleurs ont réapparu depuis quelques jours. Pour les calmer, il a pris spontanément du bicarbonate de soude dont l'ingestion est rapidement suivie d'une sédation des phénomènes douloureux. On arrête cette thérapeutique alcaline que l'on remplace par le 3828 R.P. : une dragée à 25 mg d'abord, dose à doubler en cas d'échec.

Le malade revient une semaine plus tard, assez satisfait du résultat de cette thérapeutique. Il a constaté que l'ingestion de 3828 R.P., dès le début des phénomènes douloureux, a une action favorable mais non constante avec une dragée et qu'il a été plusieurs fois nécessaire de prendre une deuxième dragée pour obtenir une sédation complète des phénomènes douloureux. De plus, alors que les alcalins provoquaient une sédation quasi immédiate des sensations douloureuses, il lui fallait attendre chaque fois une demi-heure à trois quarts d'heure après l'ingestion de la dragée de 3828 R.P. pour observer le même résultat. Conscient néanmoins des inconvénients de la thérapeutique alcaline, le malade continue pendant les semaines qui viennent, à prendre le 3828 R.P.

OBSERVATION N° 39
(Docteur SCHNEIDER)

Mme Bre..., vingt-quatre ans. — *Côlite chronique, dolichocôlon, constipation opiniâtre.*

Cette malade a été adressée à la consultation le 18 juillet 1956, par son médecin, à l'occasion de troubles coliques, sévères, marqués par des douleurs abdominales, un état nauséeux et une constipation opiniâtre.

Un examen radiologique, pratiqué en ville, avait montré l'existence d'un dolichocôlon et cette malade nous avait été envoyée dans le but de rechercher une éventuelle étiologie amibienne, dans les selles.

L'examen coprologique pratiqué était négatif. La malade est renvoyée à son médecin, qui nous l'adresse à nouveau le 20 août 1956 en raison d'une recrudescence des troubles intestinaux et surtout pour sa constipation.

A cette date, on tente un traitement comportant l'administration, le matin à jeun, de 20 g de sous-nitrate de bismuth associé à la prise, à chacun des trois repas, de 1 comprimé à 25 mg de 3828 R.P.

La malade a suivi ce traitement pendant trois semaines : elle est revue le 20 septembre considérablement améliorée ; elle ne souffre plus et le transit intestinal est devenu normal.

A titre d'essai, le 20 septembre, on arrête le bismuth et le traitement est poursuivi avec le *seul* 3828 R.P., toujours administré aux mêmes doses.

La malade est revue le 1^{er} octobre, toujours très satisfaite des résultats obtenus ; elle ne souffre pas et les selles sont toujours normales.

A partir de ce jour, on réduit les doses de 3828 R.P. à 50 mg par jour (en deux prises).

La malade a été revue le 11 octobre 1956 ; l'amélioration observée s'est poursuivie depuis le 1^{er} octobre, et la malade se présente actuellement comme cliniquement guérie. On arrête le traitement par le 3828 R.P.

OBSERVATION N° 40
(Docteur SIGWALD)

Mme Nic..., soixante-neuf ans. — *Côlite spasmodique ; douleurs du carrefour.*

Il s'agit d'une malade qui a un passé particulièrement chargé. En 1948, elle fait un ulcère perforé bouché, qui est opéré. En 1950, reprise des crises douloureuses, hématomésés ; on réintervient et on tombe sur une péritonite plastique importante qui intéresse la petite courbure de l'estomac et qui s'étend sur le foie et la région vésiculaire. D'après le chirurgien, l'aspect est celui d'un cancer généralisé ; l'évolution ultérieure controuve le diagnostic opératoire, car un délai de cinq ans s'est écoulé depuis.

L'année suivante, poussée douloureuse de la vésicule ; on fait une cholécystostomie qui soulage la malade pendant quelque temps. Depuis, elle consulte fréquemment pour des douleurs du carrefour au niveau de sa région cicatricielle et

pour des spasmes colitiques. Tous les antispasmodiques ont été essayés. Le propyl-phényl-acétate de diéthylaminoéthanol la soulageait beaucoup ; le chlorhydrate de l'ester diéthylamino-éthylque de l'acide diphénylacétique la soulage un peu ; peu d'action du chlorhydrate d'éthyl-pipéridyl-3-diphénylacétate.

Depuis près d'un an, elle se soigne en permanence par la chlorpromazine, à petites doses ; elle prend quatre à cinq fois par jour V gouttes de chlorpromazine qui amènent en général un soulagement important.

Le 28 juillet 1955, elle vient consulter parce que depuis cinq ou six jours elle souffre d'une manière très importante ; elle ne peut s'alimenter et elle est en proie à de vives douleurs pour lesquelles elle demande un soulagement : elle a continué la chlorpromazine, a pu en prendre XXV à XXX gouttes par jour, sans aucun résultat.

L'examen montre l'existence d'un cæcum spasmé très douloureux roulant sous la main. La palpation de la région sous-hépatique est également très douloureuse, mais il y a là des cicatrices d'intervention qui empêchent de se rendre compte exactement du siège de la douleur. D'autre part, le côlon descendant et le côlon sigmoïde sont spasmes et très douloureux. Elle déclare qu'elle n'est pas allée à la selle depuis vingt-quatre heures et qu'assez souvent elle a de l'aérocolie.

On lui conseille de prendre quatre fois par jour une dragée de 3828 R.P. à 25 mg. Revue le lendemain, elle déclare qu'après deux jours de traitement les douleurs se sont estompées, et actuellement elle se sent tout à fait bien. Elle n'a plus aucune spasme, aucune douleur du côlon. La palpation montre un abdomen très souple, non douloureux, elle est soulagée beaucoup mieux qu'avec la chlorpromazine, comme elle ne l'a pas été depuis longtemps. Elle déclare cependant que la dose de 4 dragées de 3828 R.P. (soit 100 mg) a été un peu forte pour elle, car elle a été énervée dans la nuit, a éprouvé quelques impressions de décharges électriques dans les membres, manifestation qui est observée quelquefois avec les phénothiazines.

OBSERVATION N° 41 (Docteur SIGWALD)

M. Gay..., vingt-quatre ans. — *Troubles neuro-végétatifs à projection abdominale.*

Ce malade vient consulter le 27 septembre 1955 parce qu'il a depuis un an des douleurs épigastriques à type de constriction qui restreignent l'alimentation. Ces crises douloureuses sont surtout marquées le matin et peuvent durer plusieurs heures. Elles sont quotidiennes, s'accompagnent de vomissements, d'insomnie et de cauchemar et ont entraîné en quelques mois un amaigrissement de 8 kg. Il s'agit d'un sujet anxieux, hyperémotif. Il a consulté différents gastro-entérologues : les examens de l'estomac ont toujours été négatifs. Il a déjà été traité par la chlorpromazine *per os* à la dose de 50 mg par jour qui l'ont amélioré, amenant une disparition des douleurs, une reprise de poids et du sommeil.

Depuis un à deux mois, les symptômes sont revenus, l'émotivité est redevenue forte, l'insomnie est à peu près complète et presque chaque jour le malade a une crise douloureuse.

L'examen montre qu'il s'agit d'un sujet hyperémotif, qui présente un tremblement léger des extrémités et chez lequel les réflexes sont vifs. L'examen somatique est négatif.

On lui prescrit le 3828 R.P. à la dose de 100 à 125 mg, en dragées de 25 mg, posologie qui a été majorée par le malade lui-même de 50 mg chaque soir. Les malaises ont disparu dès le début du traitement. Il a dormi normalement. Il n'a plus eu aucune crise douloureuse et les vomissements ont cessé complètement. Il a pu s'alimenter et se trouve, de ce fait, nettement détendu et très satisfait de la thérapeutique.

OBSERVATION N° 42
(Docteur SIGWALD)

Mme Rod..., cinquante-neuf ans. — *Douleurs abdominales avec spasmes colitiques chez une malade atteinte de lithiase vésiculaire.*

Le 10 janvier 1955, cette malade est hospitalisée parce qu'elle présente depuis quinze jours de fortes douleurs vésiculaires. Elle a déjà eu des crises semblables il y a deux ans et les radios qui ont été faites ont montré la présence de seize calculs.

Il y a deux mois, elle a présenté une nouvelle crise et, depuis, des manifestations douloureuses s'installent presque en permanence avec cependant une période de détente. Depuis quinze jours, la douleur est constante, obligeant la malade à marcher courbée en avant tellement elle souffre. Seul le repos au lit la soulage un peu de la douleur. A l'examen, on ne trouve pas de point douloureux vésiculaire mais des douleurs sur le trajet du côlon dont la palpation est très pénible.

On lui fait prendre chaque jour 4 dragées de 3828 R.P. à la dose de 25 mg. Dès le lendemain, la malade est souriante et déclare qu'elle ne souffre absolument plus. Le traitement est poursuivi avec excellente efficacité et excellente tolérance.

CONCLUSIONS

I. — *Notre étude thérapeutique* de l'effet antispasmodique du 3828 R.P. a porté sur 42 observations constituant trois groupes :

- un groupe de 24 colites spasmodiques ;
- un groupe de 6 cas de coliques néphrétiques ;
- un groupe de 12 cas d'états spasmodiques viscéraux divers.

II. — Les *résultats* obtenus ont été dans l'ensemble satisfaisants, puisque permettant de noter :

- pour le groupe des colites spasmodiques :
 - 14 résultats favorables ;
 - 6 résultats moyens ;
 - 4 résultats nuls ;
- pour le groupe des coliques néphrétiques :
 - 6 résultats favorables sur les 6 cas traités ;
- pour le groupe des états spasmodiques viscéraux divers :
 - 9 résultats satisfaisants ;
 - 2 résultats moyens ;
 - 1 échec.

Bref, l'activité du produit s'est manifestée vis-à-vis des phénomènes douloureux et, quand elle existait, sur la constipation dont le 3828 R.P. peut être considéré comme médication de fond.

III. — La *comparaison du 3828 R.P.* avec d'autres antispasmodiques usuels a permis de noter la supériorité du premier dans 17 cas, alors qu'au contraire les autres thérapeutiques prévalaient dans 4 cas. Dans 4 autres cas, l'action du 3828 R.P. s'avère identique à celle des autres produits utilisés.

IV. — *Le temps de latence* entre l'administration du produit et l'effet thérapeutique a été variable. On peut admettre en moyenne le temps de trente minutes pour la voie intramusculaire et de quarante-cinq minutes pour la voie buccale.

V. — *La durée d'action* du produit également variable selon les cas a été d'environ six heures.

VI. — *La tolérance* a été remarquable.

Nous n'avons pas noté, dans notre étude, un seul effet secondaire de type atropinique. Une somnolence discrète et transitoire n'est survenue que dans un seul cas.

La tolérance digestive et locale à l'injection ont été satisfaisantes.

VII. — La pratique de *bilans biologiques* ne nous a montré, au cours de traitements prolongés, aucune chute des éléments figurés du sang, hématies et leucocytes polynucléaires en particulier.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales n'ont été en rien modifiées, pas plus d'ailleurs que le bilan électrolytique.

Ces diverses constatations nous amènent à conclure à l'innocuité du produit.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris
SARRAILH

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I. — INTRODUCTION	11
Chapitre II. — LE 3828 R.P.	13
Propriétés physico-chimiques	13
Toxicité	14
Pharmacodynamie expérimentale	15
Chapitre III. — ETUDE CLINIQUE	19
Les différentes affections traitées. Posologie du 3828 R.P.	19
Activité	21
Tolérance	37
Chapitre IV. — OBSERVATIONS	47
CONCLUSIONS	77

